

(11)Publication number : 2003-012504

(43)Date of publication of application : 15.01.2003

(51)Int.Cl.

A61K 9/14
 A61K 31/192
 A61K 47/36
 A61K 47/38
 A61P 29/00

(21)Application number : 2001-193635

(71)Applicant : HOSOKAWA MICRON CORP

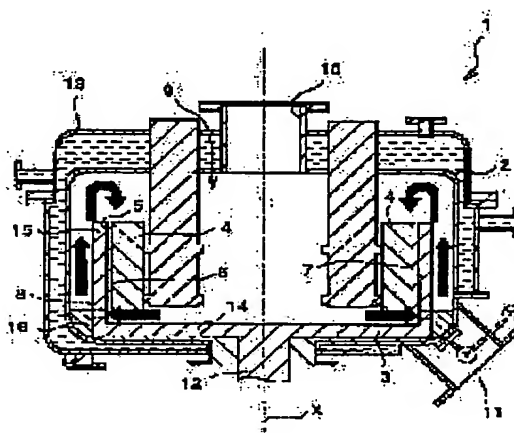
(22)Date of filing : 26.06.2001

(72)Inventor : HOSOKAWA MASUO
 SUHARA KAZUKI
 YOKOYAMA TOYOKAZU
 KONDO HIKARI
 YOSHITOMI TSUNEHIRO
 TSUJIMOTO HIROYUKI
 INOUE YOSHIYUKI

(54) METHOD FOR PRODUCING MEDICINE-CONTAINING COMPOUNDED PARTICLE**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce compounded particles containing a medicine as a stable state in a short time.

SOLUTION: This method for producing compounded particles containing the medicine is provided by applying a strong compressive force and shearing force on a mixture consisting of ≥ 2 kinds of powdery raw materials including the medicine powder, while passing it through a compressing part 6 of a press head 4 and a receiving surface 5 of a cylindrical rotary body 3 so as to compound the medicine powder with the other powdery raw materials.

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A manufacturing method of a drug content composite particle applying and composite-izing compressive force and shearing force into a mixture which consists of two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder.

[Claim 2] A manufacturing method of the drug content composite particle according to claim 1, wherein the above-mentioned mixture contains allocated type agent powder.

[Claim 3] A manufacturing method of the drug content composite particle according to claim 2, wherein the above-mentioned allocated type agent powder is chosen from a group which consists of cellulose and starch.

[Claim 4] A manufacturing method of the drug content composite particle according to claim 2 or 3 with which mean particle diameter of the above-mentioned allocated type agent powder is characterized by being 10000 or less times of mean particle diameter of the above-mentioned drug powder 1 or more times.

[Claim 5] A manufacturing method of the drug content composite particle according to claim 2, 3, or 4 with which mean particle diameter of the above-mentioned allocated type agent powder is characterized by 1-micrometer or more being 5000 micrometers or less.

[Claim 6] A manufacturing method of a drug content composite particle given in any 1 paragraph of claims 1 thru/or 5 to which mean particle diameter of the above-mentioned drug powder is characterized by 0.01-micrometer or more being 500 micrometers or less.

[Claim 7] A manufacturing method of a drug content composite particle given in any 1 paragraph of claims 1 thru/or 6 to which content of the above-mentioned drug powder in the above-mentioned drug content composite particle is characterized by being 90 or less % of the weight 0.01% of the weight or more.

[Claim 8] A manufacturing method of a drug content composite particle given in any 1 paragraph of claims 1 thru/or 7 which carry out the feature of the above-mentioned drug powder being an alleviation-of-fever painkiller or an antiphlogistic.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention reforms the surface characteristic of a powder raw material, and in order to have advanced features the composite particle containing a drug, it relates to the manufacturing method of an effective drug content composite particle.

[0002]

[Description of the Prior Art] Since the characteristic with various ease of handling at the time of manufacture (handling nature), masking of bitterness, soluble control, DDS (Drug Delivery System) characteristic, etc. is required of pharmaceutical preparation, for example, Before, in

order to give required character, composite-izing two or more raw materials is performed. As that by which two or more raw materials were composite-ized, that by which the allocated type agent and the drug were composite-ized, the thing by which the surface of the drug was covered with lubricant or a coating agent, etc. are mentioned, for example. When the above-mentioned allocated type agent raises the handling nature of a drug, the role which makes it easy to pharmaceutical-preparation-ize in a desired gestalt is borne, lubricant bears here the role which changes the surface of a drug into the state where it is smooth and glossy and a coating agent covers the surface of a drug. For example, the role which masks the bitterness of a drug is borne.

[0003]The method of feeding the solution of a binding material into the mixture of the excipient powder and drug powder which have the character to hold a solvent to JP,2000-128774,A as the method of composite-izing, for example, and manufacturing globular form particles by carrying out high-speed rolling granulation is indicated.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]However, the composite-ized method indicated by the above-mentioned gazette is the composite-ized method of the wet type which uses the solution of a binding material as a binder. For this reason, there is a problem that it is necessary to adjust the temperature in the device which needs to make dry a binder after composite-izing, and is used for composite-ization, the device used for the wet composite-ized method generally has a still larger device scale, and adjustment takes a long time.

[0005]Since stability will fall rather than a solid state if it dissolves in a fluid, in the wet composite-ized method, during composite-ized processing, medicinal properties dissolve in a binder, stability falls, and the medicinal properties of drugs also have by extension the problem of leading to the fall of the preservation stability of drugs.

[0006]For this reason, in composite-izing of the raw material in which securing stability contains important medicinal properties especially, the time which composite-ization takes is short and the composite-ized method which does not produce the problem of a stability fall of medicinal properties, either is desired.

[0007]this invention is made in order to solve the above-mentioned problem, and it comes out. The purpose is to provide the manufacturing method of the composite particle containing a drug useful in order to reform the surface characteristic of a granular material and to raise the handling nature.

[0008]

[Means for Solving the Problem]A manufacturing method of a drug content composite particle of this invention is characterized by applying and composite-izing compressive force and shearing force into a mixture which consists of two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder, in order to solve the above-mentioned technical problem.

[0009]Since two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder can be composite-ized by the above-mentioned composition in a short time, without spoiling the stability of drug powder, it is possible to manufacture a drug content composite particle to which high efficiency, such as high operativity, was given.

[0010]Conventionally, in composite-izing of a powder raw material containing a drug granular material, a fluid was used as a binder which has the work which pastes up particles. For this reason, when a long time was required for adjustment of machinery or binder desiccation and a drug dissolved in a binder in the case of composite-izing, there was a problem that the stability of a drug fell.

[0011]On the other hand, this invention is the method of applying and composite-izing compressive force and shearing force into a mixture which consists of two or more sorts of powder containing drug powder. That is, drug powder can be composite-ized with other powdered ingredients by applying compressive force and shearing force, without using a binder.

[0012]Thereby, a preliminary process which adjusts temperature inside a device beforehand in the case of composite-izing is unnecessary, and since a drying process of a binder does not have necessity, either, it can composite-ize in a short time as compared with composite-izing

5

[0025] As for the loadings of the above-mentioned drug powder, it is preferred that it is 50 or less % of the weight of 0.01 % of the weight or more of a drug content composite particle obtained by composite-ization, and it is still more preferred that it is [0.01 % of the weight or more] 10 or less % of the weight.

[0026]As the above-mentioned drug powder, for example An alleviation-of-fever painkilling antiphlogistic, a steroid system antiphlogistic, An antitumor agent, a coronary vasodilator, a peripheral vasodilator, an antibiotic, synthetic antimicrobials, An antivirotic, antispasmodic, antitussive, a ***** agent, a bronchodilator, cardiotonic, A diuretic, a muscle relaxant, a brain metabolism improving agent, a minor tranquilizer, a major tranquillizer, beta-blocker, an antiarrhythmic drug, a gout drug, an anticoagulant, a thrombolytic agent, The agent for affection of the liver, an antiepileptic agent, an antihistamine, an antiemetic, a hypotensor, an agent for hyperlipidemia, a sympathomimetic drug, an oral diabetes-mellitus treating agent, an oral anticancer agent, an alkaloidal narcotic, a vitamin tablet, a pollakiuria treating agent, angiotensin converting enzyme inhibitor, etc. are used.

[0027]As the above-mentioned alleviation-of-fever painkilling antiphlogistic, for example Indomethacin, aspirin, Dichlofenac sodium, ketoprofen, ibuprofen, mefenamic acid, An azulene, phenacetin, isopropylantipyrine, acetaminophen, a BENZA duck, phenylbutazon, flufenamic acid, sodium salicylate, salicylamide, sasapyrine, an ETODO rack, etc. are raised. As the above-mentioned steroid system antiphlogistic, dexamethasone, hydrocortisone, prednisolone, triamcinolone, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antitumor agent, ecabet sodium, enprostil, sulpiride, cetraxate hydrochloride, gefalnate, irsogladine maleate, cimetidine, ranitidine hydrochloride, famotidine, nizatidine, chloride ROKISACHI gin acetate, etc. are mentioned, for example.

[0028]As the above-mentioned coronary vasodilator, nifedipine, nitric acid iso SORUPIDO, diltiazem hydrochloride, trapidil, a JIBIRIDA mall, dilazep hydrochloride, verapamil, nicardipine hydrochloride, chloride Bela Paris Mill, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned peripheral vasodilator, ifenprodil tartrate, maleic acid SHINEPASHIDO, cyclandelate, cinnarizine, pentoxifylline, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antibiotic, ifenprodil tartrate, maleic acid SHINEPASHIDO, cyclandelate, cinnarizine, pentoxifylline, etc. are mentioned, for example.

[0029] As the above-mentioned synthetic antimicrobials, nalidixic acid, piromidic acid, pipemidic acid trihydrate, enoxacin, cinoxacin, ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin hydrochloride, sulfamethoxazole-trimethoprim, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antiviral, aciclovir, ganciclovir, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antispasmodic, propantheline bromide, atropine sulfate, bromination oxapium, timepidium bromide, scopolamine butylbromide, trospium chloride, butropium bromide, N-methylscopolamine methylsulfuric acid, methyl bromide octa ROPIN, etc. are mentioned, for example.

[0030]As the above-mentioned antitussive, for example Típepidine hibenazate, methylephedrine hydrochloride, Codein phosphate, tranilast, dextromethorphan hydrobromide, Dimemorfan phosphate, clobutinol hydrochloride, fominoben hydrochloride, benproperine phosphate, eprazinone hydrochloride, clofedanol hydrochloride, ephedrine hydrochloride, noscapine, pentoxyverine citrate, oxeladin citrate, isoaminile citrate, etc. are mentioned. As the above-mentioned ***** agent, bromhexine hydrochloride, carbocisteine, ethyl cysteine hydrochloride, methyl cysteine hydrochloride, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned bronchodilator, for example Theophylline, aminophylline, Disodium cromoglycate, procaterol hydrochloride, trimetoquinol hydrochloride, Diprophylline, salbutamol sulfate, clorprenaline hydrochloride, formoterol fumarate, Orciprenaline sulfate, pirbuterol hydrochloride, hexoprenaline sulfate, bitolterol mesilate, clenbuterol hydrochloride, terbutaline sulfate, mabuterol hydrochloride, fenoterol hydrobromide, methoxyphenamine hydrochloride, etc. are mentioned.

[0031] As the above-mentioned cardiotonic, dopamine hydrochloride, dobutamine hydrochloride, docarpamine, denopamine, caffeine, digoxin, digitoxin, ubidecarenone, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned diuretic, for example Furosemide, acetazolamide,

trichlormethiazide, Methyclothiazide, hydrochlorothiazide, the hydroflumethiazide, the ethiazide, the cyclopenthiazide, spironolactone, triamterene, FUROROCHI azide, piretanide, mefruside, ethacrynic acid, azosemido, clofenamide, etc. are mentioned. As the above-mentioned muscle relaxant, for example Chlorphenesin carbamate, tolperisone hydrochloride, Eperisone hydrochloride, tizanidine hydrochloride, mephenesin, chlorzoxazone, phenprobamate, methocarbamol, chlormezanone, pridinol mesilate, afloqualone, baclofen, dantrolene sodium, etc. are mentioned.

[0032]As the above-mentioned brain metabolism improving agent, nicergorine, chloride meclofenoxate, TARUCHIRERIN, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned minor tranquilizer, oxazolam, diazepam, clotiazepam, medazepam, temazepam, fludiazepam, meprobamate, nitrazepam, chlordiazepoxide, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned major tranquillizer, sulpiride, clocapramine hydrochloride, zotepine, chlorpromazine, haloperidol, etc. are mentioned, for example.

[0033]As the above-mentioned beta-blocker, for example Bisoprolol fumarate, pindolol, A chloride PUROBU llano roll, carteolol hydrochloride, metoprolol tartrate, Chloride RABETA Norian, acebutolol hydrochloride, bufetolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, Arotinolol hydrochloride, oxprenolol hydrochloride, nadolol, bucumolol hydrochloride, indenolol hydrochloride, timolol maleate, befunolol hydrochloride, bupranolol hydrochloride, etc. are mentioned. As the above-mentioned antiarrhythmic drug, procainamide hydrochloride, disopyramide phosphate, cibenzoline succinate, ajmaline, quinidine sulfate, aprindine hydrochloride, propafenone hydrochloride, mexiletine hydrochloride, chloride horse mackerel MIRAIDO, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned gout drug, allopurinol, probenecid, colchicine, sulfipyrazone, benzbromarone, bucolome, etc. are mentioned, for example.

[0034]As the above-mentioned anticoagulant, for example Ticlopidine hydrochloride, dicumarol, Warfarin potassium, α -3-(2R,3R) acetoxy 5-[2-(dimethylamino) ethyl]-2,3-dihydro-8-methyl-2-(4-methylphenyl)-1,5-benzothiazepine 4(5H)-one maleate, etc. are mentioned. As the above-mentioned thrombolytic agent, a methyl (2E,3Z)-3-benzylidene-4-(3,5-dimethoxy- α -methylbenzylidene)-N-(4-methylpiperazine-1-yl) SUKUSHINA mate, a hydrochloride, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned agent for affection of the liver, it is (**):, for example, -5-Hydroxymethyl-t-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxo 4,5,6,7-tetrahydro benzo[b] franc c-6-carboxylic acid lactone etc. are mentioned.

[0035]As the above-mentioned antiepileptic agent, phenytoin, sodium valproate, METARUPI tar, carbamazepine, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antihistamine, chlorpheniramine maleate, boletic acid clemastine, mequitazine, alimemazine tartrate, chloride SAIKUROHE swine gin, bepotastine besilate, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned antiemetic, difenidol hydrochloride, metoclopramide, domperidone, betahistine mesilate, trimebutine maleate, etc. are mentioned, for example.

[0036]As the above-mentioned hypotensor, for example Reserpine hydrochloride acid dimethylaminoethyl, Rescinamine, methyl dopa, chloride PURAROZOSHIN, bunazosin hydrochloride, chloride kuron gin, Budralazine, urapidil, N-[6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl) oxy] ethoxy]-5-(4-methylphenyl)-4-pyrimidinyl]-4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl) benzenesulfonamide sodium salt, etc. are mentioned. As the above-mentioned agent for hyperlipidemia, pravastatin sodium, fluvastatin sodium, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned sympathomimetic drug, dihydroergotamine mesilate, isoproterenol hydrochloride, etilefrine hydrochloride, etc. are mentioned, for example.

[0037]As the above-mentioned oral diabetes-mellitus treating agent, GURIBENGURAMIDO, tolbutamide, glymidine sodium, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned oral anticancer agent, a MARIMA stat etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned alkaloidal narcotic, morphine, codeine, cocaine, etc. are mentioned, for example.

[0038]As the above-mentioned vitamin tablet, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, folic acid, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned pollakiuria treating agent, flavoxate hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, chloride TERORIJIN, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned angiotensin converting enzyme inhibitor, imidapril hydrochloride, enalapril maleate, alacepril, delapril hydrochloride, etc. are mentioned, for

example.

[0039]The powdered ingredient used for the manufacturing method of the drug content composite particle of this embodiment is used as powder, and says what has possible atomizing by giving mechanical energy.

[0040]As powdered ingredients other than the above-mentioned drug powder, an allocated type agent, lubricant, a coating agent, an ultraviolet scattering agent, etc. can be mentioned, for example. By using the powdered ingredient according to the character required of a drug content composite particle, character required for a drug content composite particle can be given.

[0041]For example, by using an allocated type agent as a powdered ingredient, the tableting characteristic at the time of pharmaceutical-preparation-izing a drug content composite particle, etc. can be raised, and a very good product can be obtained. By using lubricant and a coating agent, the bitterness of the drug in a drug content composite particle can be masked, or the solubility of a drug can be controlled, for example. An ultraviolet-rays defense function can be given to a drug content composite particle by using an ultraviolet scattering agent. The thing according to the character required of a drug content composite particle is just used for powdered ingredients other than drug powder, and they may be used by one kind, or may be used by several kinds.

[0042]As the above-mentioned allocated type agent, for example Microcrystalline cellulose, methyl cellulose, Cellulose, such as carmellose sodium, carmellose calcium, and hydroxypropylcellulose. Wheat starch, rice starch, corn starch, potatostarch, Polymer, such as starch, such as hydroxypropyl starch, carboxy-methyl-starch sodium, alpha-cyclodextrin, and beta-cyclodextrin, and poly methyl methacrylate (PMMA), is mentioned. In what was illustrated as the above-mentioned allocated type agent, microcrystalline cellulose, corn starch, potatostarch, and poly methyl methacrylate are preferred.

[0043]As the above-mentioned lubricant, milk sugar, white soft sugar, mannitol, sorbitol, etc. are mentioned, for example.

[0044]As the above-mentioned coating agent, for example Hydroxy pull pill cellulose, a polyethylene glycol, Milk sugar, white soft sugar, hydroxy propylmethyl, calcium carbonate, talc, titanium oxide, gum arabic, crystalline cellulose, iron oxide, carboxy methyl ethyl cellulose, gelatin, etc. are mentioned.

[0045]As the above-mentioned ultraviolet scattering agent, particulate titanium oxide, a particle zinc oxide, etc. are mentioned, for example.

[0046]The granular material processing unit used for operation of the manufacturing method of the drug content composite particle of this embodiment, Be [what is necessary / just although powerful compressive force and shearing force can be given to the powder raw material containing drug powder], the compressive force below $3 \times 10^7 \text{ Pa}$ and the thing which can give the shearing force below $1 \times 10^7 \text{ Pa}$ in more than $1 \times 10^3 \text{ Pa}$ are [more than $3 \times 10^3 \text{ Pa}$] preferred. As a granular material processing unit, a mixer, a kneading machine, a ball mill, etc. which have powerful stirring force, for example can be used.

[0047]An example of the granular material processing unit which can be used for manufacture of the drug content composite particle of this invention is explained below, referring to drawing 1 and drawing 2.

[0048]As shown in drawing 1, the above-mentioned granular material processing unit 1 in profile, it was provided in the inside of the casing 2 which forms a cylindrical shape-like closed space, and the casing 2 concerned -- to the inner skin of the tubed closed-end cylindrical shape-like solid of revolution 3 and the tubed solid of revolution 3 concerned similarly. Thrust and shearing force are generated and it consists of the press head 4 allocated in the inside of the above-mentioned tubed solid of revolution 3 that a processed material should be processed. As relative rotating of the receptacle side 5 and the above-mentioned press head 4 which were formed in the inner skin of the tubed solid of revolution 3 concerned is carried out by rotating the above-mentioned tubed solid of revolution 3 and it is shown also in drawing 2, Thrust and shearing force are given to the processed material 7 which exists in the pressing part 6 currently formed as a gap between the above-mentioned receptacle side 5 and the above-mentioned press head 4, and

1. *Chlorophyll a* (Chl *a*)
 2. *Chlorophyll b* (Chl *b*)
 3. *Chlorophyll c* (Chl *c*)
 4. *Chlorophyll d* (Chl *d*)
 5. *Chlorophyll e* (Chl *e*)
 6. *Chlorophyll f* (Chl *f*)
 7. *Chlorophyll g* (Chl *g*)
 8. *Chlorophyll h* (Chl *h*)
 9. *Chlorophyll i* (Chl *i*)
 10. *Chlorophyll j* (Chl *j*)
 11. *Chlorophyll k* (Chl *k*)
 12. *Chlorophyll l* (Chl *l*)
 13. *Chlorophyll m* (Chl *m*)
 14. *Chlorophyll n* (Chl *n*)
 15. *Chlorophyll o* (Chl *o*)
 16. *Chlorophyll p* (Chl *p*)
 17. *Chlorophyll q* (Chl *q*)
 18. *Chlorophyll r* (Chl *r*)
 19. *Chlorophyll s* (Chl *s*)
 20. *Chlorophyll t* (Chl *t*)
 21. *Chlorophyll u* (Chl *u*)
 22. *Chlorophyll v* (Chl *v*)
 23. *Chlorophyll w* (Chl *w*)
 24. *Chlorophyll x* (Chl *x*)
 25. *Chlorophyll y* (Chl *y*)
 26. *Chlorophyll z* (Chl *z*)
 27. *Chlorophyll aa* (Chl *aa*)
 28. *Chlorophyll ab* (Chl *ab*)
 29. *Chlorophyll ac* (Chl *ac*)
 30. *Chlorophyll ad* (Chl *ad*)
 31. *Chlorophyll ae* (Chl *ae*)
 32. *Chlorophyll af* (Chl *af*)
 33. *Chlorophyll ag* (Chl *ag*)
 34. *Chlorophyll ah* (Chl *ah*)
 35. *Chlorophyll ai* (Chl *ai*)
 36. *Chlorophyll aj* (Chl *aj*)
 37. *Chlorophyll ak* (Chl *ak*)
 38. *Chlorophyll al* (Chl *al*)
 39. *Chlorophyll am* (Chl *am*)
 40. *Chlorophyll an* (Chl *an*)
 41. *Chlorophyll ao* (Chl *ao*)
 42. *Chlorophyll ap* (Chl *ap*)
 43. *Chlorophyll aq* (Chl *aq*)
 44. *Chlorophyll ar* (Chl *ar*)
 45. *Chlorophyll as* (Chl *as*)
 46. *Chlorophyll at* (Chl *at*)
 47. *Chlorophyll au* (Chl *au*)
 48. *Chlorophyll av* (Chl *av*)
 49. *Chlorophyll aw* (Chl *aw*)
 50. *Chlorophyll ax* (Chl *ax*)
 51. *Chlorophyll ay* (Chl *ay*)
 52. *Chlorophyll az* (Chl *az*)
 53. *Chlorophyll aza* (Chl *aza*)
 54. *Chlorophyll abz* (Chl *abz*)
 55. *Chlorophyll acz* (Chl *acz*)
 56. *Chlorophyll adz* (Chl *adz*)
 57. *Chlorophyll aez* (Chl *aez*)
 58. *Chlorophyll afz* (Chl *afz*)
 59. *Chlorophyll agz* (Chl *agz*)
 60. *Chlorophyll ahz* (Chl *ahz*)
 61. *Chlorophyll aiz* (Chl *aiz*)
 62. *Chlorophyll ajz* (Chl *ajz*)
 63. *Chlorophyll akz* (Chl *akz*)
 64. *Chlorophyll alz* (Chl *alz*)
 65. *Chlorophyll amz* (Chl *amz*)
 66. *Chlorophyll anz* (Chl *anz*)
 67. *Chlorophyll aoz* (Chl *aoz*)
 68. *Chlorophyll apz* (Chl *apz*)
 69. *Chlorophyll aqz* (Chl *aqz*)
 70. *Chlorophyll arz* (Chl *arz*)
 71. *Chlorophyll asz* (Chl *asz*)
 72. *Chlorophyll atz* (Chl *atz*)
 73. *Chlorophyll auz* (Chl *auz*)
 74. *Chlorophyll avz* (Chl *avz*)
 75. *Chlorophyll awz* (Chl *awz*)
 76. *Chlorophyll axz* (Chl *axz*)
 77. *Chlorophyll ayz* (Chl *ayz*)
 78. *Chlorophyll azz* (Chl *azz*)
 79. *Chlorophyll azaa* (Chl *aza*)
 80. *Chlorophyll abz* (Chl *abz*)
 81. *Chlorophyll acz* (Chl *acz*)
 82. *Chlorophyll adz* (Chl *adz*)
 83. *Chlorophyll aez* (Chl *aez*)
 84. *Chlorophyll afz* (Chl *afz*)
 85. *Chlorophyll agz* (Chl *agz*)
 86. *Chlorophyll ahz* (Chl *ahz*)
 87. *Chlorophyll aiz* (Chl *aiz*)
 88. *Chlorophyll ajz* (Chl *ajz*)
 89. *Chlorophyll akz* (Chl *akz*)
 90. *Chlorophyll alz* (Chl *alz*)
 91. *Chlorophyll amz* (Chl *amz*)
 92. *Chlorophyll anz* (Chl *anz*)
 93. *Chlorophyll aoz* (Chl *aoz*)
 94. *Chlorophyll apz* (Chl *apz*)
 95. *Chlorophyll aqz* (Chl *aqz*)
 96. *Chlorophyll arz* (Chl *arz*)
 97. *Chlorophyll asz* (Chl *asz*)
 98. *Chlorophyll atz* (Chl *atz*)
 99. *Chlorophyll auz* (Chl *auz*)
 100. *Chlorophyll avz* (Chl *avz*)
 101. *Chlorophyll awz* (Chl *awz*)
 102. *Chlorophyll axz* (Chl *axz*)
 103. *Chlorophyll ayz* (Chl *ayz*)
 104. *Chlorophyll azz* (Chl *azz*)
 105. *Chlorophyll azaa* (Chl *aza*)
 106. *Chlorophyll abz* (Chl *abz*)
 107. *Chlorophyll acz* (Chl *acz*)
 108. *Chlorophyll adz* (Chl *adz*)
 109. *Chlorophyll aez* (Chl *aez*)
 110. *Chlorophyll afz* (Chl *afz*)
 111. *Chlorophyll agz* (Chl *agz*)
 112. *Chlorophyll ahz* (Chl *ahz*)
 113. *Chlorophyll aiz* (Chl *aiz*)
 114. *Chlorophyll ajz* (Chl *ajz*)
 115. *Chlorophyll akz* (Chl *akz*)
 116. *Chlorophyll alz* (Chl *alz*)
 117. *Chlorophyll amz* (Chl *amz*)
 118. *Chlorophyll anz* (Chl *anz*)
 119. *Chlorophyll aoz* (Chl *aoz*)
 120. *Chlorophyll apz* (Chl *apz*)
 121. *Chlorophyll aqz* (Chl *aqz*)
 122. *Chlorophyll arz* (Chl *arz*)
 123. *Chlorophyll asz* (Chl *asz*)
 124. *Chlorophyll atz* (Chl *atz*)
 125. *Chlorophyll auz* (Chl *auz*)
 126. *Chlorophyll avz* (Chl *avz*)
 127. *Chlorophyll awz* (Chl *awz*)
 128. *Chlorophyll axz* (Chl *axz*)
 129. *Chlorophyll ayz* (Chl *ayz*)
 130. *Chlorophyll azz* (Chl *azz*)
 131. *Chlorophyll azaa* (Chl *aza*)
 132. *Chlorophyll abz* (Chl *abz*)
 133.

the inside of the above-mentioned
can be freely rotated around the
revolution 3 concerned is
with the shaft part 12 and the
ed with the pars basilaris ossis

in of this invention, the slit 8
revolution 3 is formed in two or
as a processed material
ly to the above-mentioned
is carried out one by one to the
ated to the exterior of the
revolution 3 is carried out, and
ve-mentioned pressing part 6.

Processing unit 1 is supported by the pedestal (not shown). The processed material 7 is formed in the processed material entrance: processed material 7 which basilaris ossis occipitalis of the mular material processing unit 1 processing of the processed

estal (not shown) via the
elt (not shown) connected with
iving force is transmitted to the
above-mentioned tubed solid
ed material 7 by rotating the
ushed against the receptacle

ned tubed solid of revolution 3
2 and the cylindrical wall part
mechanism to hold the above-
ossis occipitalis 14 concerned
the cylindrical wall part 15
processed material 7 prevents
essed.

15 turns into the receptacle
d in response to a centrifugal
mentioned pressing part 6, by
above-mentioned press head
, and granular material

the pars basilaris ossis
the above-mentioned receptacle
all part 15, and a total of two
ft center X of the cylindrical
lurging some processed
terior of the pressing part 6,
The slit 8 is formed so that it
was held at the lower part
fective area product by the

[0062]By processing the processed material 7 using the granular material processing unit 1

which explained [above-mentioned], the processed material 7 is pushed against the receptacle side 5 of the tubed solid of revolution 3 by the centrifugal force, and seven layers of processed materials of a compaction state generate in the receptacle side 5 in response to a collecting function. On the other hand, some of processed materials 7 concerned by which consolidation was carried out are discharged by the outside of the tubed solid of revolution 3 via the slit 8, and the processed material 7 which exists in the inside of the tubed solid of revolution 3 receives a certain amount of agitation action by the above-mentioned press head 4. That is, according to the device of this embodiment, composite-ized processing of the processed material 7 can be advanced promptly.

[0063]As it explained [above-mentioned], according to the granular material processing unit 1, the processed material 7 is thrown into the treatment space 9 from the processed material entrance slot 10 of the casing 2, and is composite-ization-processed by receiving powerful compressive force and shearing force by the tubed solid of revolution 3 and the press head 4. Since the slit 8 is formed in the wall surface of the tubed solid of revolution 3, the above-mentioned mixture is sent to the outside of the treatment space 9 of the tubed solid of revolution 3 through the slit 8 of the tubed solid of revolution 3. And as shown in drawing 1, the processed material 7 sent to this outside will be conveyed with the braid 16 for circulation in the upper part of the tubed solid of revolution 3, will be again returned inside the tubed solid of revolution 3, and will receive compressive force and shearing force again. Thus, when the processed material 7 receives powerful compressive force and shearing force repeatedly by the tubed solid of revolution 3 and the press head 4, composite-ized processing is made effectively.

[0064]The granular material processing unit 1 may be what can change suitably the inside of the above-mentioned casing 2, i.e., the atmosphere of the above-mentioned treatment space 9, according to the kind of processed material 7, etc. For example, various kinds of gas, such as inactive gas and heating gas, is supplied to the inside of the casing 2 from the above-mentioned processed material entrance slot 10, or it is good also as composition which carries out the pressurization and decompression of the inside of the casing 2 using application of pressure, a vacuum pump, etc. In this case, the atmosphere inside the treatment space 9 can be certainly adjusted by, for example, providing the sealing member which is not illustrated between the casing 2 and the shaft part 12 of the tubed solid of revolution 3.

[0065]The jacket 13 for mainly adjusting the temperature of the above-mentioned treatment space 9 is formed in the circumference of the above-mentioned casing 2. To the jacket 13 concerned, circulation feed of the heating medium or cooling medium from the tank (not shown) formed independently is carried out if needed. Thereby, the internal temperature of the above-mentioned casing 2 can be adjusted. For example, when processing the drug which has a possibility of deteriorating by a temperature change, as the processed material 7, deterioration of a drug can be prevented as a temperature of a request of the temperature of the processed material 7 under processing by carrying out circulation feed of a heating medium or the cooling medium to the jacket 13.

[0066]Although the case where it carried out using the granular material processing unit 1 was explained, the granular material processing unit which enforces the manufacturing method of the drug content composite particle of this embodiment is not restricted to this. For example, the manufacturing method of the drug content composite particle of this embodiment can be enforced with the mixer with powerful stirring force and agitator which can give powerful compressive force and shearing force to a powder raw material, a ball mill, etc.

[0067]It continues and the other conditions at the time of enforcing the manufacture process of the drug content composite particle of this embodiment are explained below. In this embodiment, when the mixture which consists of two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder is processed by the granular material processing unit as a processed material, the composite-ized drug content composite particle is obtained.

[0068]Especially the method of feeding into a granular material processing unit two or more sorts of powdered ingredients containing the above-mentioned drug powder is good also as supplying, where it was not limited, for example, two or more sorts of powdered ingredients are mixed beforehand, or throwing in a powdered ingredient independently, and mixing in a powder

processing unit. The order of materials charging in particular in the case of supplying both independently is not limited, and may throw in simultaneously two or more sorts of powdered ingredients.

[0069]When throwing in a powdered ingredient independently, it is good also as dividing congener or a powdered ingredient of a different kind into multiple times, throwing it in, and composite-izing it. By dividing a powdered ingredient into multiple times and throwing it in, the layer of the powdered ingredient of the number according to the number of times of an injection will be formed. That is, the layer of a powdered ingredient will be further formed in the surface of a drug content composite particle by adding and composite-izing a powdered ingredient further to the drug content composite particle produced by composite-izing two or more sorts of powdered ingredients. Thus, the drug content composite particle by which the layer of the multilayer powdered ingredient was formed in the surface can be obtained by dividing a powdered ingredient into multiple times and throwing it in.

[0070]The powdered ingredient which divides into multiple times and is thrown into them may be of the same kind, or may also be one of a different kind. Since two or more layers depended on a powdered ingredient of the same kind by dividing a powdered ingredient of the same kind into multiple times, and throwing it in are formed, it can cover certainly with the powdered ingredient which covers the surface of the powdered ingredient covered. The drug content composite particle by which two or more layers of the powdered ingredient of a different kind were formed in the surface of the powdered ingredient covered can be obtained by dividing a powdered ingredient of a different kind into multiple times, and throwing it in for every kind of the. For this reason, the drug content composite particle in which the layer of the drug powder of two or more kinds was formed can be obtained. For example, by composite-izing the drug powder which dissolves in the drug content composite particle produced by composite-izing the powdered ingredient covered and the drug powder which dissolves in intestines and exhibits a function with the stomach further, and exhibits a function, The layer of the drug powder of two or more kinds will be formed, and the drug content composite particle which reveals a function of a different kind one by one temporally will be obtained after taking in in a human body. Thus, it becomes possible to give two or more character to a drug content composite particle.

[0071]The temperature in the case of composite-izing will not be limited in particular, if it is a temperature requirement where a powder raw material does not deteriorate. In using the powder raw material of character which deteriorates with heat, in order to prevent a powder raw material from deteriorating by the rise in heat in the case of composite-izing, suppose that it composite-izes, cooling a powder raw material or a granular material processing unit. Thereby, a powder raw material can be prevented from deteriorating in the case of composite-izing.

[0072]Although it should just decide on time to apply compressive force and shearing force for composite-izing suitably according to the size of a granular material processing unit, the kind of powdered ingredient composite-ized, quantity, etc. and it is not limited in particular, it can make processing time 5 to 20 minutes, for example. The terminal point of the above-mentioned processing is judged by evaluating product characteristics (characteristic of the drug content composite particle produced by changing processing time) by the test which changed processing time.

[0073]Since the manufacturing method of the drug content composite particle of this embodiment is a method of not using a binder, the temperature control for making the inside of a granular material processing unit into a temperature suitable for this is unnecessary, and does not need to dry a binder. For this reason, a drug content composite particle can be obtained rather than the composite-ized method using the conventional binder in a short time.

[0074]In order to apply compressive force and shearing force to the mixture which consists of two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder, the revolving speed of a granular material processing unit, Although what is necessary is to just be suitably determined according to the size of a granular material processing unit, the kind of powdered ingredient, quantity, etc., it is preferred that it is 5000 rpm or less more than 50 rpm (revolutions per minute), and it is more preferred that it is [not less than 100 rpm] 3000 rpm or less.

[0075]Two or more sorts of powdered ingredients in which the drug content composite particle

obtained by the manufacturing method of this operation contains drug powder are composite-ized. As this drug content composite particle, that in which the powdered ingredient (it is hereafter described as child particles) which forms a wrap layer composite-ized the surface of the powdered ingredient (it is hereafter described as a mother particle) used as a core and the powdered ingredient used as this core is mentioned, for example. Since the surface of the mother particle is covered with child particles, this drug content composite particle can reform the surface of a mother particle.

[0076]As for the shape of a mother particle, what has a large difference of the particle diameter of a mother particle and the particle diameter of child particles is preferably used for a wrap sake preferably [a spherical thing] by child particles in the surface of a mother particle. As for the particle diameter of a mother particle, it is preferred that they are 10 or more times of the particle diameter of child particles, and it is preferred that they are less than 100 times.

[0077]For example, by composite-izing with the child particles of further others by making into a mother particle the drug content composite particle produced by composite-izing composite-izing the allocated type agent as a mother particle, and the drug powder as child particles, and this allocated type agent and drug, The solubility of drug powder can be raised, the mobility of a drug content composite particle can be controlled, or the characteristic suitable for DDS (Drug Delivery System) can be given to a drug content composite particle.

[0078]As a drug content composite particle to which the characteristic suitable for the above-mentioned DDS was given, starch with a particle diameter of about 75 micrometers is made into a mother particle, and, specifically, what made the drug powder of the antiphlogistic child particles and composite-ized it is mentioned. When this drug content composite particle is inhaled, it will adhere to the membrane of a throat and an antiphlogistic will be absorbed from membrane. Here, since the way of particles gets used easilier with membrane than a fluid, the drug powder of an antiphlogistic can be stopped in membrane for a long time by making the above-mentioned drug content composite particle inhale, and making it adhere to membrane. For this reason, an antiphlogistic is efficiently sent to membrane and it becomes possible to demonstrate drug effect over a long time. Since starch is used as a mother particle, it is safe even if a drug content composite particle goes inside the body as it is, without adhering to membrane.

[0079]If the particle diameter of a drug content composite particle shall be 1 micrometer ~ 5 micrometers, this drug content composite particle can be sent to a lung.

[0080]Specifically as a drug content composite particle for which two or more drug powder was used as child particles, that in which the layer of the drug powder which dissolves in intestines and acts, and the layer of the drug powder which dissolves and acts with the stomach were formed is mentioned sequentially from the mother particle side. This drug content composite particle can use a suitable drug effectively in each of the stomach and intestines.

[0081]A drug content composite particle is good also as covering the surface at least by one side which is lubricant and a coating agent (protecting agent) further. Thereby, the bitterness of the above-mentioned drug powder can be masked, or solubility can be controlled.

[0082]As it explained [above-mentioned], the drug content composite particle to which masking of the bitterness of a drug, the handling nature of a drug, the tableting characteristic, solubility, the DDS characteristic, etc. were adjusted can be obtained by composite-izing two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder as mentioned above.

[0083]

[Example][Example 1] One example of this invention is described below based on drawing 3. In this example, composite-ized processing by a granular material processing unit was performed by having used the microcrystalline cellulose 40g with a mean particle diameter of 290 micrometers and 16 g of ibuprofen (drug powder) with a mean particle diameter of 27 micrometers as the powdered ingredient, and the drug content composite particle was prepared. Ibuprofen is an alleviation-of-fever painkiller.

[0084]Preparation of the above-mentioned drug content composite particle was 1300 rpm the number of rotations of 26 ** and the tubed solid of revolution 3 in treatment temperature, and carried out the sum total of processing time for 20 minutes. In this example, composite-ized

processing for a total of 20 minutes was performed by repeating operation of supplying 4 g of ibuprofen and performing composite-ized processing for 5 minutes, 4 times. That is, whenever it supplied ibuprofen to the microcrystalline cellulose 40g in 4 steps of every 4g and supplied ibuprofen, composite-ized processing for 5 minutes was performed, and the drug content composite particle was prepared by composite-ized processing for a total of 20 minutes. In this example, a mechano fusion (registered trademark, Hosokawa Micron CORP. make) system of structure which was explained based on drawing 1 was used as a granular material processing unit.

[0085]Drawing 3 (a) shows the electron microscope photograph (150 times) of microcrystalline cellulose before composite-izing, The figure (b) shows the electron microscope photograph (2500 times) of ibuprofen before composite-izing, The electron microscope photograph (150 times) of the drug content composite particle produced by the figure (c) composite-izing microcrystalline cellulose and ibuprofen is shown, and the figure (d) shows the electron microscope photograph (150 times) of the section of this drug content composite particle. The magnification of the above-mentioned electron microscope photograph shows the magnification at the time of photography. When you explain the magnification of an electron microscope photograph also in the following examples, suppose that the magnification at the time of photography is used like this example.

[0086]As shown in the figure (c) and the figure (d), by composite-izing the above-mentioned microcrystalline cellulose and the above-mentioned ibuprofen shows that the drug content composite particle by which the whole surface of microcrystalline cellulose was covered with ibuprofen is obtained.

[0087][Example 2] Other examples of this invention are described below based on drawing 4. As a powdered ingredient, 40g of potato starch with a mean particle diameter of 35 micrometers and 16 g of ethenzamide (drug powder) with a mean particle diameter of 3 micrometers were used, The drug content composite particle was prepared like Example 1 except that treatment temperature was 29 ** and the number of rotations of the tubed solid of revolution 3 having been 2950 rpm. Also in this example, the injection of ethenzamide was performed in 4 steps of every 4g like Example 1. Ethenzamide is an antiphlogistic.

[0088]Drawing 4 (a) shows the electron microscope photograph (1000 times) of the potato starch before composite-izing, The figure (b) shows the electron microscope photograph (2500 times) of ethenzamide before composite-izing, and the figure (c) shows the electron microscope photograph (1500 times) of the drug content composite particle produced by composite-izing potato starch and ethenzamide.

[0089]As shown in the figure (c), by composite-ization-processing potato starch and ethenzamide shows that the drug content composite particle by which the whole surface of potato starch was covered with ethenzamide is obtained.

[0090][Example 3] Other examples of this invention are described below based on drawing 5 - drawing 7. As a powdered ingredient, the mixture 14g which mixed 35 g of corn starch with a mean particle diameter of 20 micrometers and ethenzamide with a mean particle diameter of 3 micrometers, and particulate titanium oxide with a mean particle diameter of 0.015 micrometer by the weight ratio of 1:1 was used, The drug content composite particle was prepared like Example 1 except that treatment temperature was 29 ** and the number of rotations of the tubed solid of revolution 3 having been 3500 rpm. Also in this example, the injection of the above-mentioned mixture was performed in 4 steps of every 3.5g like Example 1. The mixture which mixed the above-mentioned ethenzamide and particulate titanium oxide was used for the purpose of investigating the structure of the film at the time of dividing drug powder into multiple times and throwing it in.

[0091]The electron microscope photograph (2500 times) of tomorrow KOSHIMO starch before composite-izing is shown, the figure (b) shows the electron microscope photograph (2500 times) of ethenzamide before composite-izing, and drawing 5 (a) the figure (c) Corn starch, The electron microscope photograph (2500 times) of the drug content composite particle produced by composite-izing the mixture of ethenzamide and particulate titanium oxide is shown.

[0092]As shown in the figure (c), it turns out that the drug content composite particle with which

the whole surface of corn starch is covered with the above-mentioned mixture is formed by composite-ization.

[0093] Comparison with the figure (a) and the figure (c) shows corn starch being able to take the height and having shape near a ball by processing of composite-izing. That is, it turns out that corn starch is conglobated by it while the layer of the above-mentioned mixture is formed in the surface by composite-ization.

[0094] Drawing 6 shows the electron microscope photograph (2000 times) of the section of the drug content composite particle produced by composite-izing corn starch and the above-mentioned mixture. Drawing 7 shows the electron microscope photograph (30000 times) of the section near the surface of the drug content composite particle shown in drawing 6. It is shown in drawing 6 and drawing 7 that four layers corresponding to the number of times of an injection of the above-mentioned mixture are formed in the surface of corn starch. That is, the layer of the number according to the number of times of an injection is formed by dividing a powdered ingredient into multiple times and throwing it in in the case of composite-izing. Therefore, by throwing in the powdered ingredient of a different kind in order shows that the layer of several powdered ingredients in which kinds differ can be formed.

[0095] [Example 4] Other examples of this invention are described below based on drawing 8 and drawing 9. As a powdered ingredient, the mixture of 30g of poly methyl methacrylate (PMMA) with a mean particle diameter of 10 micrometers and 6 g of ethenzamide (drug powder) with a mean particle diameter of 3 micrometers, and the particulate titanium oxide 6g with a mean particle diameter of 0.015 micrometer is used. At the treatment temperature of 33 **, the number of rotations of the tubed solid of revolution 3 was 4800 rpm, the above-mentioned mixture was thrown in at a time, processing time was carried out for 20 minutes, and composite-ization was performed. The same thing as Example 1 was used as a processing unit used for composite-ization.

[0096] The electron microscope photograph (3000 times) of the poly methyl methacrylate before composite-izing is shown, the figure (b) shows the electron microscope photograph (2500 times) of ethenzamide before composite-izing, and drawing 8 (a) the figure (c) Poly methyl methacrylate. The electron microscope photograph (3000 times) of the drug content composite particle produced by composite-izing the mixture of ethenzamide and particulate titanium oxide is shown.

[0097] As shown in the figure (c), the drug content composite particle by which the whole surface of poly methyl methacrylate is covered with the layer of the above-mentioned mixture is formed by the above-mentioned composite-ized processing.

[0098] Drawing 9 shows the electron microscope photograph (5000 times) of the cutting plane which cut the drug content composite particle of this example. As shown in the figure, it turns out that the layer of the uniform thickness of the mixture of the above-mentioned ethenzamide and particulate titanium oxide is formed on the surface of poly methyl methacrylate.

[0099] [Example 5] Other examples of this invention are described below based on drawing 10 - drawing 14. In order for the drug content composite particle produced by composite-izing two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder to exhibit a function as drugs, it is required for a chemical change not to arise to a drug by composite-ization, i.e., a drug does not deteriorate by composite-ized processing. Then, before composite-izing and after composite-izing, the ultraviolet absorption spectrum (UV spectrum), the X diffraction, and the melting point of the drug were measured, and the influence which composite-ization has on drugs was investigated.

[0100] As a powdered ingredient, using the microcrystalline cellulose 40g whose mean particle diameter is 290 micrometers, and 16 g of ibuprofen (drug powder) whose mean particle diameter is 27 micrometers, the number of rotations of the tubed solid of revolution 3 was 1300 rpm, and the deed drug content composite particle was prepared for composite-ized processing for 20 minutes. In this example, three kinds of drug content composite particles from which treatment temperature differs considering the treatment temperature in the case of composite-izing as 26 **, 66 **, and 84 ** were prepared. The same thing as Example 1 was used as a granular material processing unit.

[0108] The result of having measured FT-IR spectrum is shown in drawing 15 – drawing 17 about

the drug content composite particle, microcrystalline cellulose, and ibuprofen which were obtained by the above-mentioned composite-ized processing. It turns out that all the peaks of FT-IR spectrum of the drug content composite particle shown to drawing 15 by these are what exists in drawing 16 or FT-IR spectrum of drawing 17.

[0109] That is, FT-IR spectrum of the drug content composite particle is what added FT-IR spectrum of microcrystalline cellulose and FT-IR spectrum of ibuprofen which constitute this drug content composite particle. Therefore, it turns out that microcrystalline cellulose and ibuprofen do not change with composite-ized processings chemically, and a new substance except these is not made. Thus, it was checked also from the measurement result of FT-IR spectrum that a drug does not deteriorate by composite-ized processing.

[0110][Example 7] As a powdered ingredient, the drug content composite particle was prepared like Example 1 except having used 16 g of with the microcrystalline cellulose with a mean particle diameter of 290 micrometers of 40 g, and a mean particle diameter of 50 micrometers acetamino phenon (drug powder). Acetamino phenon was supplied in 4 steps of every 4g like Example 1. Acetamino phenon is an alleviation-of-fever painkiller.

[0111] As a result of taking the electron microscope photograph of the drug content composite particle of the stage which supplied the first 4 g of acetamino phenon, it was admitted that the drug content composite particle by which the whole surface of the microcrystalline cellulose is covered with acetamino phenon was formed. It checked that the microcrystalline cellulose and acetamino phenon had composite-ized acetamino phenon in the stage supplied 16g by viewing of the appearance.

[0112][Example 8] As a powdered ingredient, 12 g of ethenzamide (drugs powder) with a mean particle diameter of 3 micrometers and the particulate titanium oxide 5.14g with a mean particle diameter of 0.015 micrometer are used. The number of rotations of 13.8 ** and the tubed solid of revolution 3 was 5000 rpm, processing time was carried out for treatment temperature for 10 minutes, composite-ization was performed, and the drug content composite particle was prepared. The same thing as Example 1 was used as a processing unit used for composite-ization. Thus, ethenzamide and particulate titanium oxide were able to be composite-ized.

[0113][Example 9] Using the milk sugar 20g with a mean particle diameter of 5 micrometers and 8 g of ibuprofen (drugs powder) with a mean particle diameter of 3 micrometers as a powdered ingredient, the number of rotations of 20 ** and the tubed solid of revolution 3 was 4700 rpm, processing time was carried out for treatment temperature for 20 minutes, and the drug content composite particle was prepared. Ibuprofen was supplied in 4 steps of every 2g like Example 1. The same thing as Example 1 was used as a processing unit used for composite-ization. Thus, milk sugar and ibuprofen were able to be composite-ized.

[0114][Example 10] The number of rotations of 20 ** and the tubed solid of revolution 3 was 5600 rpm, processing time was carried out for treatment temperature for 10 minutes, composite-ization was performed, using 12 g of ibuprofen (drugs powder) with a mean particle diameter of 3 micrometers, and the particulate titanium oxide 5.1g with a mean particle diameter of 0.015 micrometer as a powdered ingredient, and the drug content composite particle was prepared. The same thing as Example 1 was used as a processing unit used for composite-ization. Thus, ibuprofen and particulate titanium oxide were able to be composite-ized.

[0115] [Effect of the Invention] The manufacturing method of the drug content composite particle of this invention applies and composite-izes compressive force and shearing force into the mixture which consists of two or more sorts of powdered ingredients containing drug powder as mentioned above.

[0116] So, drug powder can be composite-ized with other powdered ingredients, without using a binder. Thereby, the effect that a drug content composite particle can be manufactured in a short time is done so, without reducing the stability of a drug granular material.

[0117] The above-mentioned mixture may contain allocated type agent powder. Thereby, the handling nature at the time of pharmaceutical-preparation-izing does so the effect that a good drug content composite particle can be manufactured, for example by composite-izing the above-mentioned drug powder and allocated type agent powder.

[0122] The above-mentioned drug powder of the manufacturing method of the drug content composite particle of this invention may be an alleviation-of-fever painkiller or an antiphlogistic.

3. In the drawings, any words are not translated.

[Drawing 5](a) is an electron microscope photograph for cost of blueprint of tomorrow KOSHIMO starch before composite-izing (2500 times), (b) is an electron microscope photograph for cost of

blueprint of ethenzamide before composite-izing (2500 times), and (c) Corn starch, It is an electron microscope photograph for cost of blueprint of the drug content composite particle of Example 3 acquired by composite-izing the mixture of ethenzamide and particulate titanium oxide (2500 times).

[Drawing 6] It is an electron microscope photograph for cost of blueprint (2000 times) of the section of the drug content composite particle of drawing 5 (c).

[Drawing 7] It is an electron microscope photograph for cost of blueprint (30000 times) of the section of the surface portion of the drug content composite particle of drawing 5 (c).

[Drawing 8] (a) is an electron microscope photograph for cost of blueprint of the poly methyl methacrylate before composite-izing (3000 times), (b) is an electron microscope photograph for cost of blueprint of ethenzamide before composite-izing (2500 times), and (c) Poly methyl methacrylate, It is an electron microscope photograph for cost of blueprint of the drug content composite particle of Example 4 acquired by composite-izing the mixture of ethenzamide and particulate titanium oxide (3000 times).

[Drawing 9] It is an electron microscope photograph for cost of blueprint (5000 times) of the section of the drug content composite particle of drawing 8 (c).

[Drawing 10] It is an explanatory view showing the ultraviolet absorption spectrum of ibuprofen after filtering the methanol extract of Example 5.

[Drawing 11] It is an explanatory view showing microcrystalline cellulose before composite-izing, and the measurement result of the X diffraction of ibuprofen.

[Drawing 12] They are the thing which carried out simple mixing of microcrystalline cellulose and the ibuprofen, and an explanatory view showing the measurement result of the X diffraction of the drug content composite particle of Example 5 obtained by composite-izing.

[Drawing 13] It is an explanatory view showing the result of having evaluated the melting point of ibuprofen by differential thermal analysis.

[Drawing 14] It is an explanatory view showing the result of having measured the elution rate of underwater ibuprofen.

[Drawing 15] Microcrystalline cellulose and ethenzamide are the figures showing FT-IR spectrum of the drug content composite particle of composite-ized Example 6.

[Drawing 16] It is an explanatory view showing FT-IR spectrum of microcrystalline cellulose.

[Drawing 17] It is an explanatory view showing FT-IR spectrum of ethenzamide.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

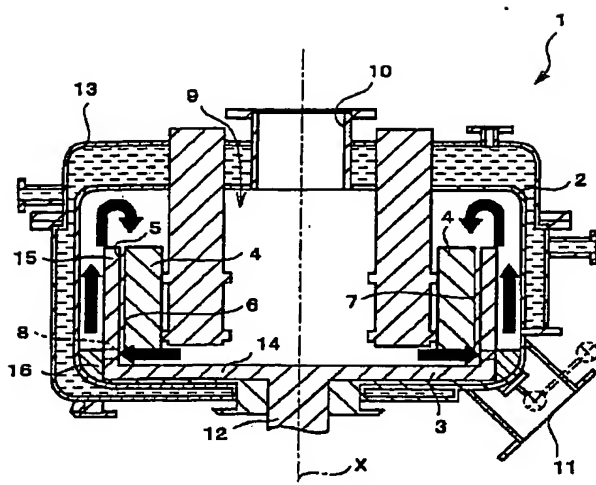
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

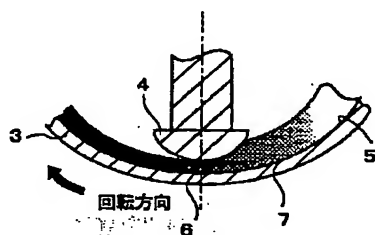
3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

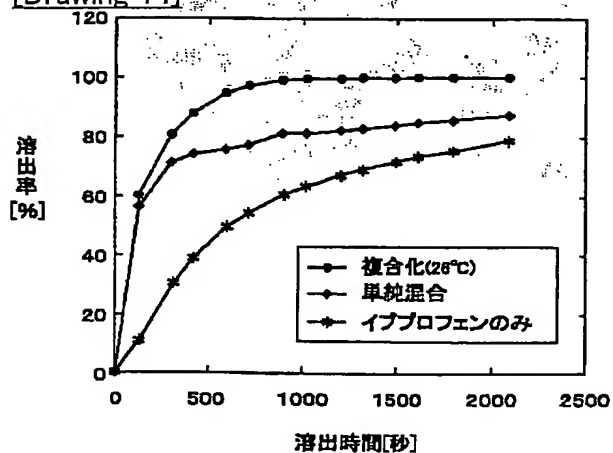
[Drawing 1]

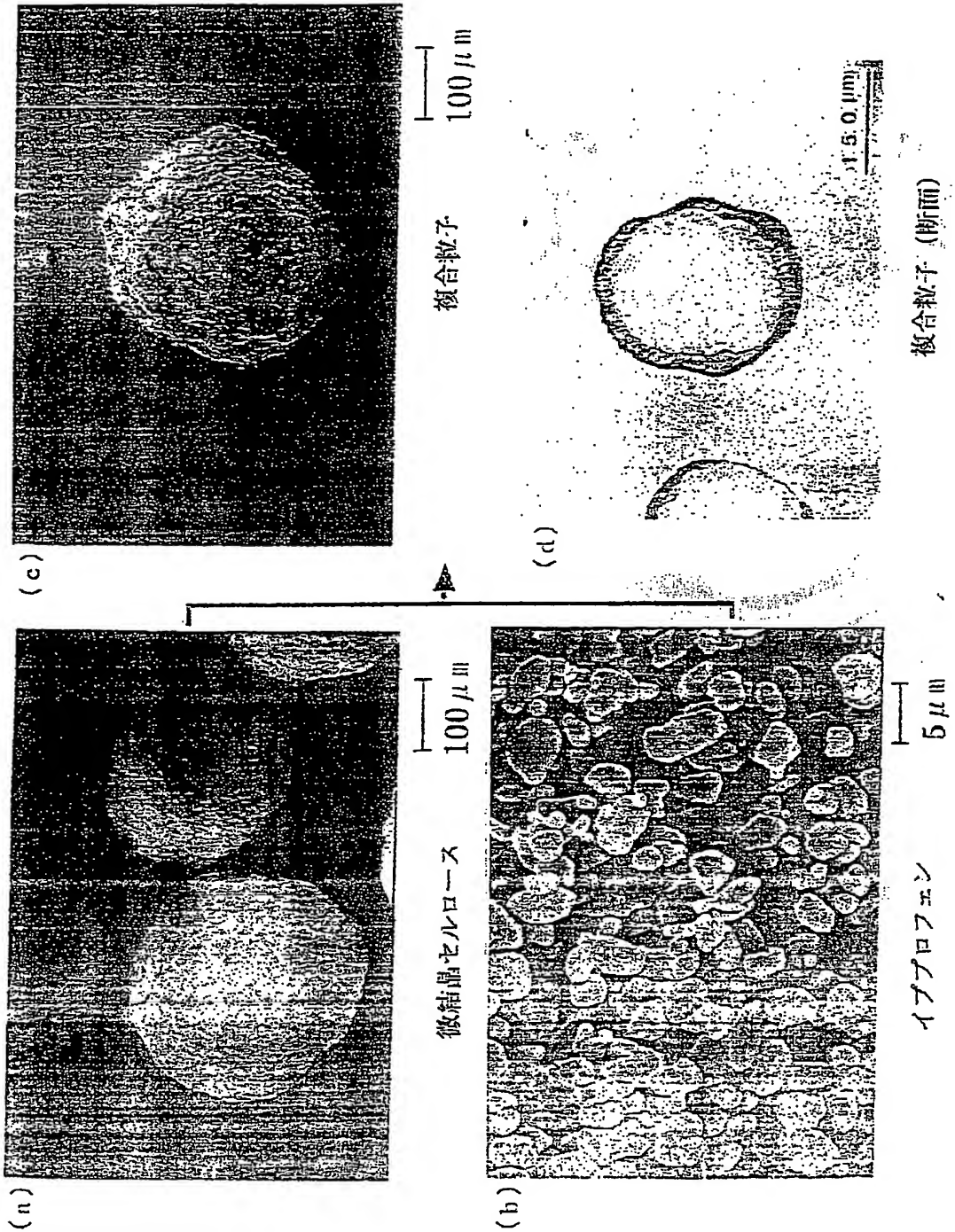


[Drawing 2]



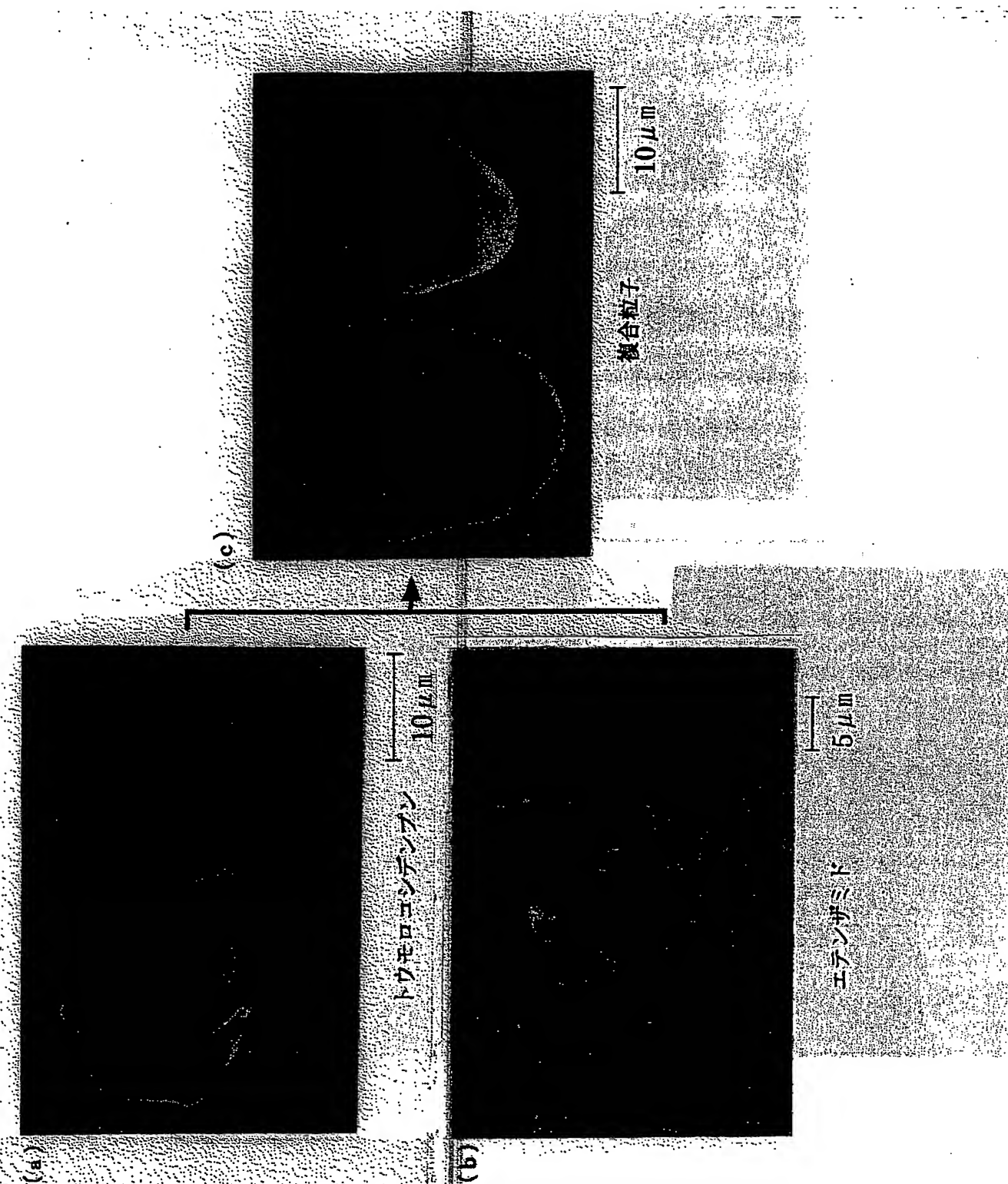
[Drawing 14]





[Drawing 3]

[Drawing 4]



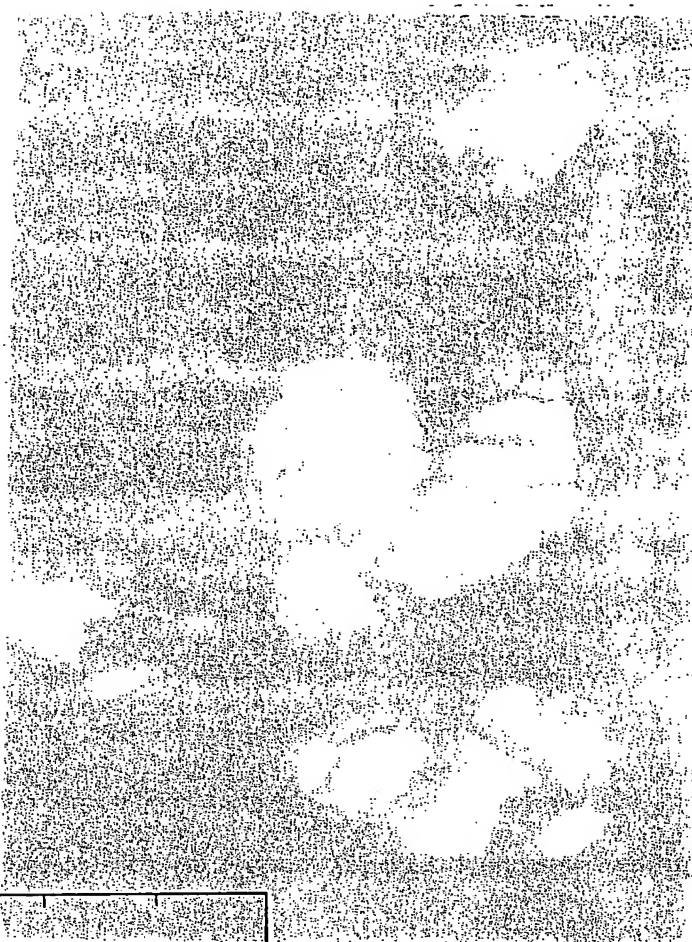
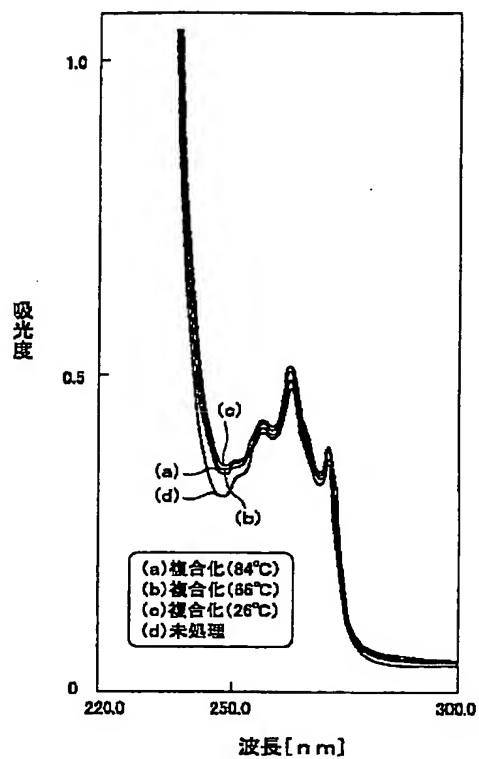


トウモロコシデンブ+ (エテンザミド+TiO₂)

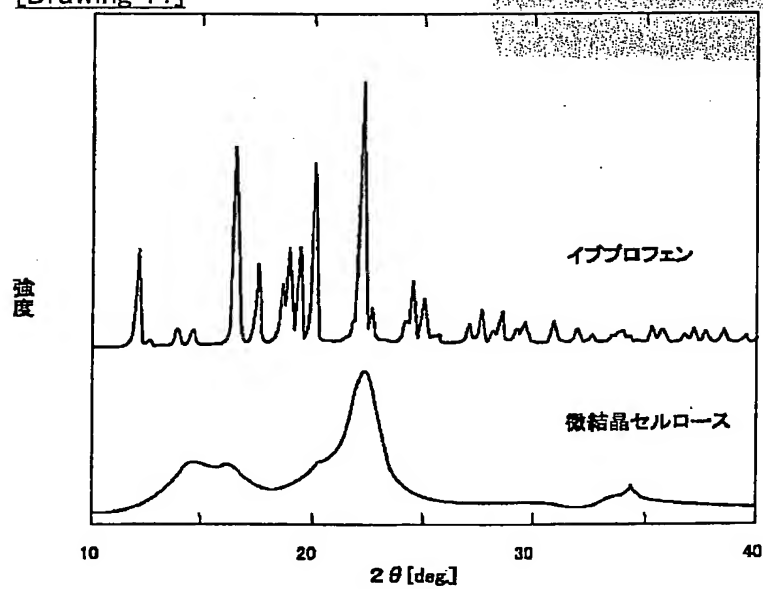
2000倍

2 μm

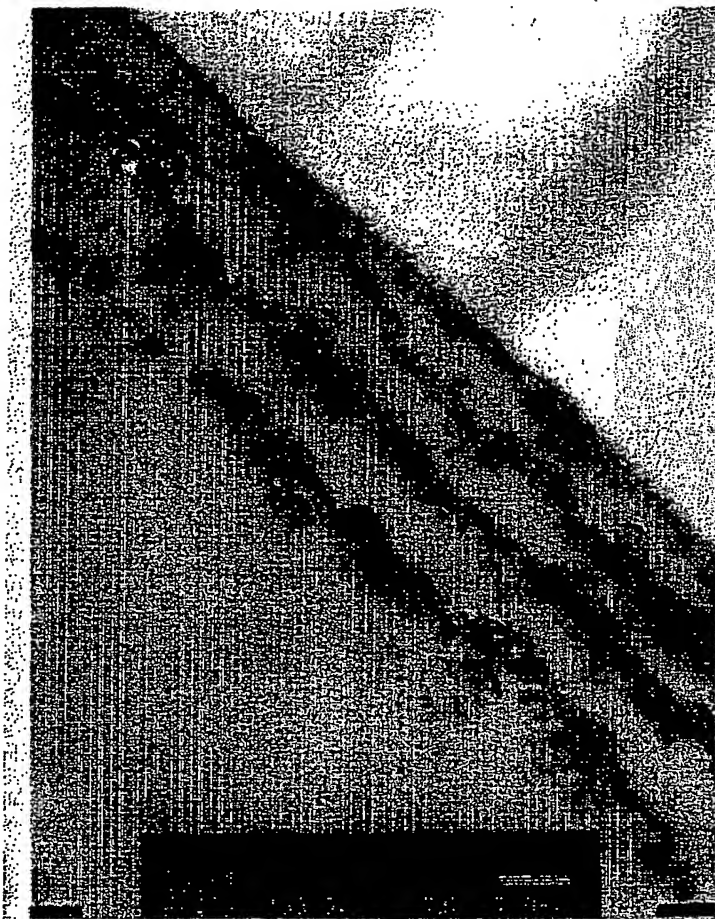
[Drawing 10]



[Drawing 11]



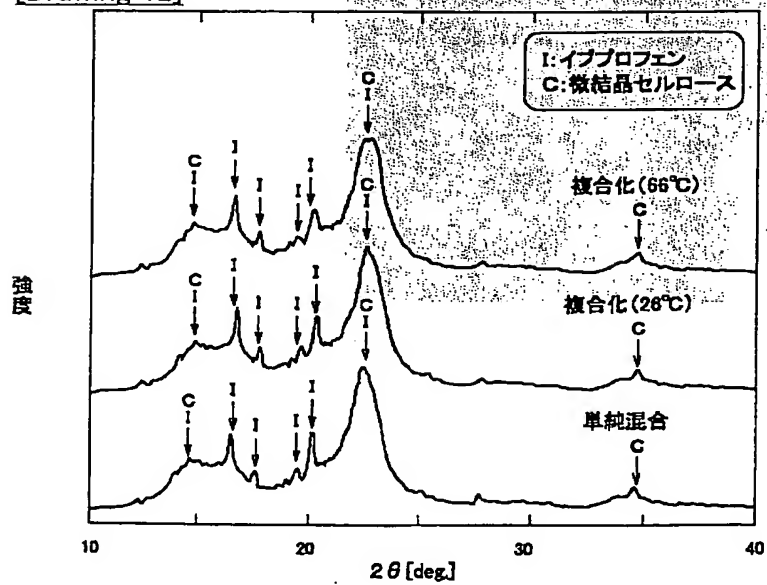
[Drawing 7]

トウモロコシデンプン+ (エテンザミド+TiO₂)

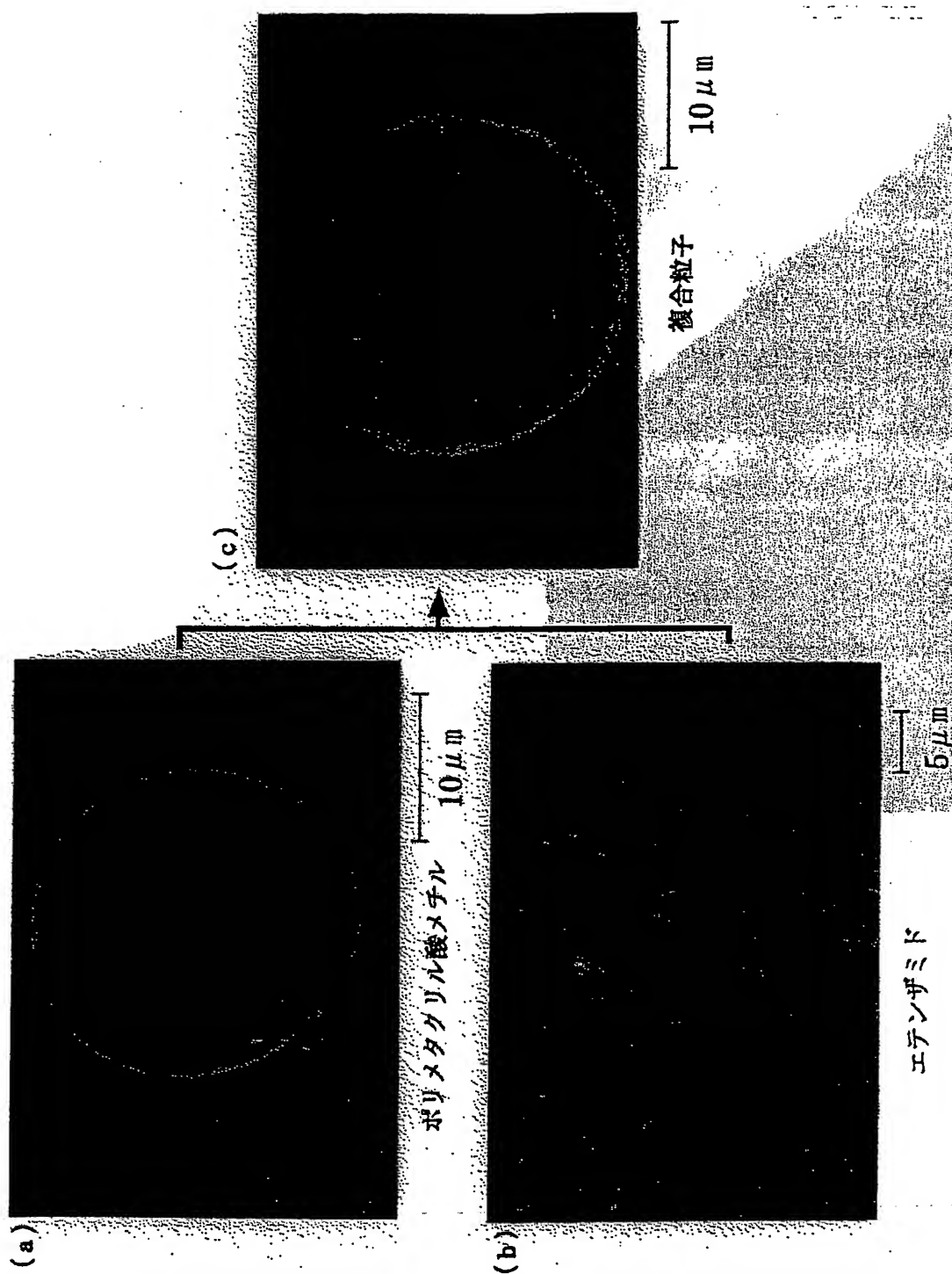
30000倍

200nm

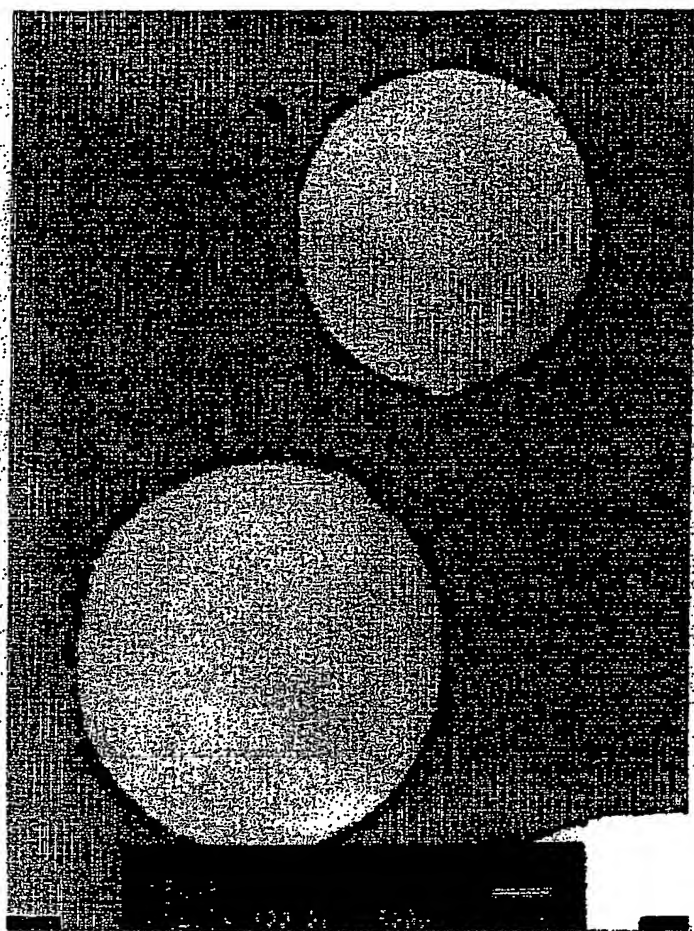
[Drawing 12]



[Drawing 8]



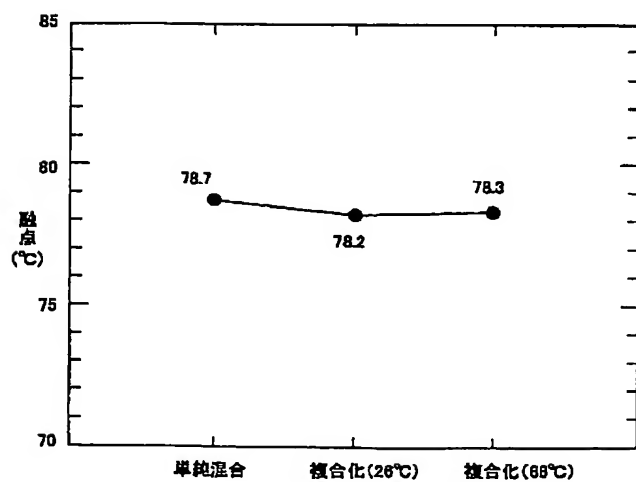
[Drawing 9]



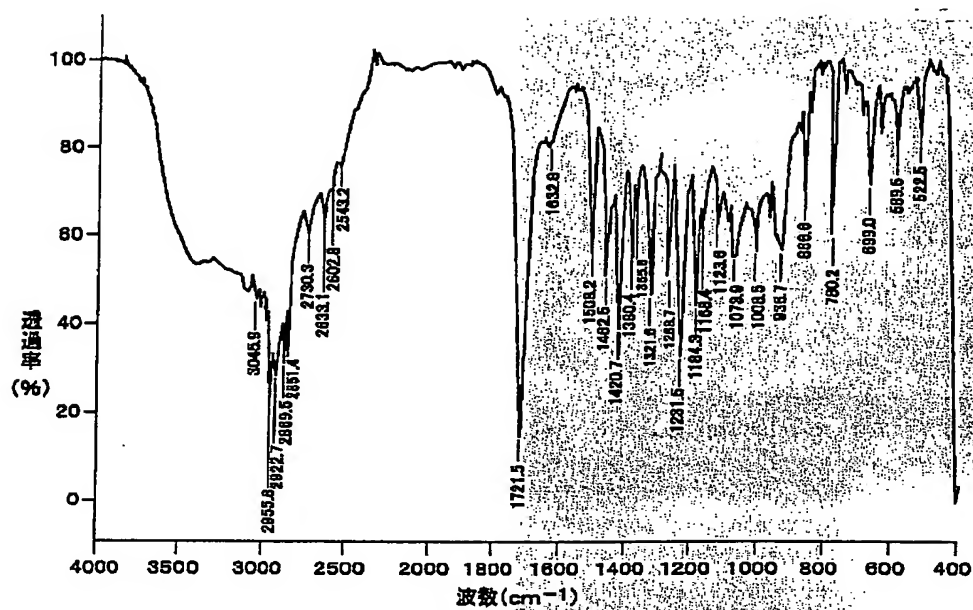
ポリメタクリル酸メチル+ (エテンザミド+TiO₂)

5000倍 $1\mu\text{m}$

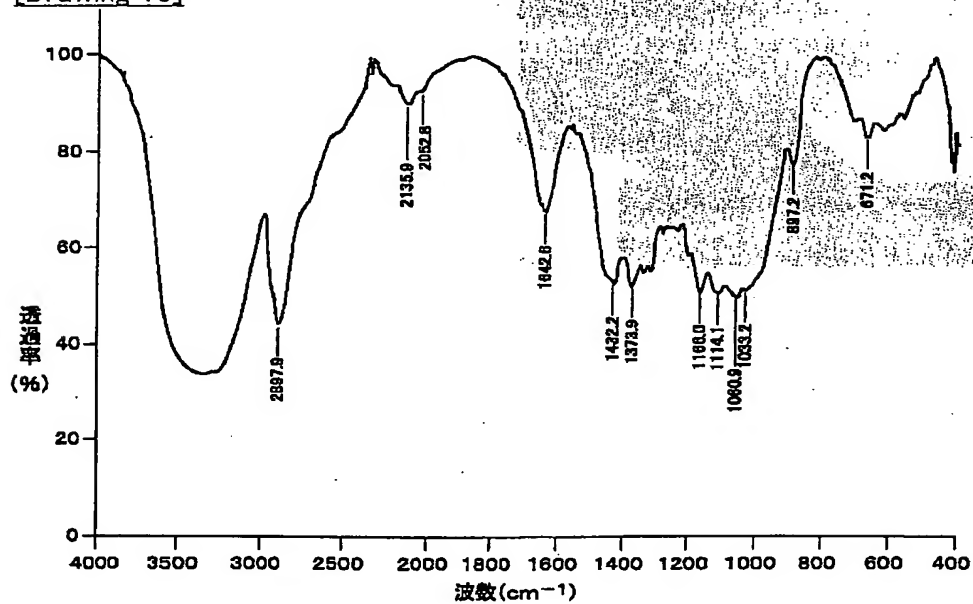
[Drawing 13]



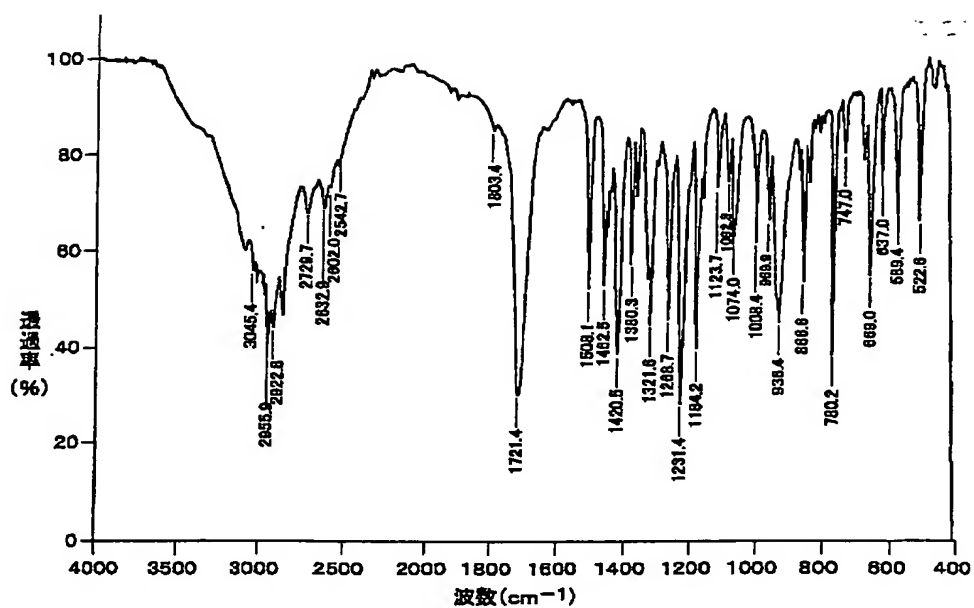
[Drawing 15]



[Drawing 16]



[Drawing 17]



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-12504
(P2003-12504A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
31/192		31/192	4 C 2 0 6
47/36		47/36	
47/38		47/38	
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 21 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-193635 (P2001-193635)

(22) 出願日 平成13年6月26日 (2001.6.26)

(71) 出願人 000113355

ホソカワミクロン株式会社
大阪府大阪市中央区瓦町2丁目5番14号

(72) 発明者 細川 益男

大阪府大阪市中央区瓦町2-5-14 ホソ
カワミクロン株式会社内

(72) 発明者 須原 一樹

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

(74) 代理人 100080034

弁理士 原 謙三

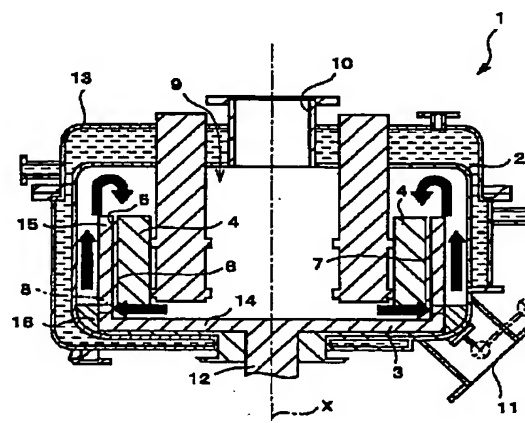
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物含有複合粒子の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 薬物を安定な状態で含有する複合粒子を短時間で製造する。

【解決手段】 プレスヘッド4の押圧部6と筒状回転体3の受け面5との間を通過させる際に、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に強力な圧縮力および剪断力を加え、薬物粉末を他の粉末原料と複合化する。



(2)

特開 2003-12504

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化することを特徴とする薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 2】上記混合物が賦型剤粉末を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 3】上記賦型剤粉末がセルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれることを特徴とする請求項 2 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 4】上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の 1 倍以上 10000 倍以下であることを特徴とする請求項 2 または 3 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 5】上記賦型剤粉末の平均粒径が、1 μm 以上 5000 μm 以下であることを特徴とする請求項 2、3 または 4 に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 6】上記薬物粉末の平均粒径が、0.01 μm 以上 500 μm 以下であることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 7】上記薬物含有複合粒子中の上記薬物粉末の含有率が、0.01 重量%以上 90 重量%以下であることを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【請求項 8】上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であることを特徴する請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の薬物含有複合粒子の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、粉体原料の表面特性を改質し、薬物を含有する複合粒子を高機能化するために有効な薬物含有複合粒子の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品製剤には、例えば、製造時における取り扱い易さ（ハンドリング性）、苦みのマスキング、溶解性の制御、DDS（Drug Delivery System）特性などの多様な特性が要求されるため、従来より、必要な性質を付与するために、複数の原料を複合化することが行われている。複数の原料が複合化されたものとしては、例えば、賦型剤と薬物が複合化されたもの、薬物の表面が滑沢剤やコート剤により覆われたもの等が挙げられる。ここで、上記賦型剤は薬物の取り扱い性を向上させて、所望の形態に製剤化することを容易にする役割を担い、滑沢剤は薬物の表面を滑らかでつやのある状態にする役割を担い、コート剤は、薬物の表面を覆うことにより、例えば、薬物の苦みをマスキングする役割を担うものである。

【0003】複合化の方法としては、たとえば、特開 2000-128774 号公報に、溶媒を保持する性質を有する賦型剤粉末と薬物粉末との混合物に結合剤の溶液

を投入し、高速転動造粒することにより球形微粒子を製造する方法が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上記公報に開示された複合化方法は、バインダーとして結合剤の溶液を用いる湿式の複合化方法である。このため、複合化後にバインダーを乾燥させる必要があり、また、複合化に用いられる装置内の温度を調整する必要もあり、さらに、湿式の複合化方法に用いられる装置は、一般的に装置規模が大きく、調整に長時間を要するという問題点がある。

【0005】また、医薬品の薬効成分は、液体に溶解すると固体状態よりも安定性が低下するため、湿式の複合化方法では、複合化処理中に薬効成分がバインダーに溶解して安定性が低下し、ひいては医薬品の保存安定性の低下につながるという問題点もある。

【0006】このため、安定性を確保することが特に重要な薬効成分を含む原料の複合化においては、複合化に要する時間が短く、薬効成分の安定性低下の問題も生じない複合化方法が望まれている。

【0007】本発明は、上記の問題点を解決するためになされたものであり、その目的は、例えば、粉体の表面特性を改質して、その取り扱い性を向上させるために有用な、薬物を含有する複合粒子の製造方法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記の課題を解決するために、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化することを特徴としている。

【0009】上記の構成により、薬物粉末の安定性を損なうことなく、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末原料を短時間で複合化することができるため、高い操作性等の高機能が付与された薬物含有複合粒子を製造することが可能である。

【0010】従来は、薬物粉体を含む粉体原料の複合化においては、粒子を接着する働きを有するバインダーとして液体が用いられていた。このため、機械の調整やバインダー乾燥のために長時間を要し、また、複合化の際に薬物がバインダーに溶解することにより、薬物の安定性が低下するという問題があった。

【0011】これに対し、本発明は、薬物粉末を含む 2 種以上の粉末よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化する方法である。すなわち、圧縮力および剪断力を加えることによって、バインダーを用いることなく薬物粉末を他の粉末原料と複合化することができる。

【0012】これにより、複合化の際に装置内部の温度を予め調整しておく準備工程が不要であり、またバインダーの乾燥工程も必要がないため、従来のバインダーを用いた複合化に比して、短時間で複合化することができ

10

20

30

40

50

る。また、複合化の際に、薬物粉末がバインダーに溶解して安定性が低下することなく、安定性の高い固体状態のままで複合化されることとなる。

【0013】また、従来のバインダーを用いる複合化方法では、液体に溶解することにより変質する原料を複合化することができなかったが、本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、バインダーを用いない方法である。このため、液体に溶解することにより変質する原料についても、その安定性を確保しつつ複合化することができる。すなわち、従来の方法に比して、複合化に用いる薬物粉末や、その他の原料の選択肢が増え、より多くの種類の薬物含有複合粒子を製造することが可能である。

【0014】したがって、薬物粉末の安定性を低下させることなく、短時間で、薬物粉末を含む2種以上の粉体原料を複合化して薬物含有複合粒子を製造することができる。なお、本発明において、複合化とは、複数の異なる粉体原料に、圧縮力や剪断力、衝突力等の機械的エネルギーを加えて、特定の粉体原料の表面に他の原料を接合し、一体化することをいう。この機械的エネルギーによる複合化の方法によれば、粉体原料同士の化学反応が起こることなく、特定の粉体原料に他の粉体原料の機能が付加されることにより、高機能の複合化粒子を得ることができる。

【0015】また、上記混合物は賦型剤粉末を含むものであってもよい。これにより、上記薬物粉末と賦型剤粉末とを複合化することにより、例えば、製剤化する際の取り扱い性が良好な薬物含有複合粒子を得ることができる。

【0016】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末は、セルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれたものであることが好ましい。

【0017】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の1倍以上10000倍以下であることが好ましい。これにより、上記賦型剤粉末と上記薬物粉末との複合化をより確実に行うことができるため、例えば、複合化により表面が上記薬物粉末の均一な層により覆われた上記賦型剤粉末を得ることができる。

【0018】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記賦型剤粉末の平均粒径が、1 μ m以上5000 μ m以下であることが好ましい。

【0019】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物粉末の平均粒径が、0.01 μ m以上500 μ m以下であることが好ましい。

【0020】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物含有複合粒子中の上記薬物粉末の含有率が、0.01重量%以上90重量%以下であることが好ましい。

【0021】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法においては、上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であ

ってもよい。

【0022】

【発明の実施の形態】本発明の実施の一形態について図1ないし図2に基づいて説明すれば、以下のとおりである。

【0023】本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法は、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて、異なる種類の粉末を複合化することにより、薬物含有複合粒子を製造する方法である。

【0024】上記薬物粉末とは、粉末として用いられるものであり、機械的エネルギーを与えることにより微粒子化することが可能な薬物をいう。また、上記薬物粉末は、その平均粒径が0.01 μ m以上10 μ m以下であることがより好ましく、0.01 μ m以上1 μ m以下であることがさらに好ましい。平均粒径が上記範囲内の薬物粉末を用いることにより、複合化によって他の粉末原料と接合し一体化することをより確実に行うことができる。

【0025】上記薬物粉末の配合量は、複合化により得られる薬物含有複合粒子の0.01重量%以上50重量%以下であることが好ましく、0.01重量%以上10重量%以下であることがさらに好ましい。

【0026】上記薬物粉末としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系消炎剤、抗腫瘍剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、抗生物質、合成抗菌剤、抗ウィルス剤、鎮けい剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、強心剤、利尿剤、筋弛緩剤、脳代謝改善剤、マイナートランキライザー、メジャーートランキライザー、 β -ブロッカー、抗不整脈剤、痛風治療剤、血液凝固阻止剤、血栓溶解剤、肝臓疾患用剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、鎮吐剤、降圧剤、高脂血症用剤、交感神経興奮剤、経口糖尿病治療剤、経口抗癌剤、アルカロイド系麻薬、ビタミン剤、頻尿治療剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤などが用いられる。

【0027】上記解熱鎮痛消炎剤としては、例えばインドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロビルアンチピリン、アセトアミノフェン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなどがあげられる。上記ステロイド系消炎剤としては、例えばデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシロンなどが挙げられる。上記抗腫瘍剤としては、例えばエカベトナトリウム、エンブロスチル、スルビリド、塩酸セトラキサート、グファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなどが挙げられる。

【0028】上記冠血管拡張剤としては、例えばニフェジピン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、トラビジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、ベラパミル、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。上記末梢血管拡張剤としては、例えば酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネバシド、シクランデレート、シンナリジン、ベントキシフィリンなどが挙げられる。上記抗生物質としては、例えば酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネバシド、シクランデレート、シンナリジン、ベントキシフィリンなどが挙げられる。

【0029】上記合成抗菌剤としては、例えばナリジクス酸、ピロミド酸、ビベミド酸三水合物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなどが挙げられる。上記抗ウィルス剤としては、例えばアシクロビル、ガンシクロビルなどが挙げられる。上記鎮けい剤としては、例えば臭化プロバンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサビウム、臭化チメジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなどが挙げられる。

【0030】上記鎮咳剤としては、例えばヒベンズ酸チベピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、リン酸ジメモルフアン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロベリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ベントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなどが挙げられる。上記去たん剤としては、例えば塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなどが挙げられる。上記気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸ブロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンプテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなどが挙げられる。

【0031】上記強心剤としては、例えば塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、デノバミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなどが挙げられる。上記利尿剤としては、例えばフロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロベンチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなどが挙げられる。上記筋弛緩剤としては、例えばカル

バミン酸クロルフェネシン、塩酸トルベリゾン、塩酸エベリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸ブリジノール、アフロクアロン、パクロフェン、ダントロレンナトリウムなどが挙げられる。

【0032】上記脳代謝改善剤としては、例えばニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなどが挙げられる。上記マイナートランキライザーとしては、例えばオキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなどが挙げられる。上記メジャートランキライザーとしては、例えばスルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなどが挙げられる。

【0033】上記β-ブロッカーとしては、例えばフマル酸ビソプロロール、ビンドロロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセプトロール、塩酸プフェトロール、塩酸アルブレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスブレノロール、ナドロロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなどが挙げられる。上記抗不整脈剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、リン酸ジソピラミド、コハク酸シベンソリン、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アブリンジン、塩酸プロバフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなどが挙げられる。上記痛風治療剤としては、例えばアロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、ブコロームなどが挙げられる。

【0034】上記血液凝固阻止剤としては、例えば塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼビン-4(5H)-オン・マレイン酸塩などが挙げられる。上記血栓溶解剤としては、例えばメチル(2E, 3Z)-3-ベンジリデン-4-(3, 5-ジメトキシ-α-メチルベンジリデン)-N-(4-メチルピペラジン-1-イル)スクシナメート・塩酸塩などが挙げられる。上記肝臓疾患用剤としては、例えば(±)r-5-ヒドロキシメチル-t-7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-c-6-カルボン酸ラクトンなどが挙げられる。

【0035】上記抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルビタール、カルバマゼピンなどが挙げられる。上記抗ヒスタミン剤としては、例えばマレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩

酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベポタスチンなどが挙げられる。上記鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメプチンなどが挙げられる。

【0036】上記降圧剤としては、例えば塩酸レセルビン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸ブラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラビジル、N-[6-[2-[(5-プロモ-2-ピリミジニル)オキシ]エトキシ]-5-(4-メチルフェニル)-4-ピリミジニル]-4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩などが挙げられる。上記高脂血症用剤としては、例えばブラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなどが挙げられる。上記交感神経興奮剤としては、例えばメシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなどが挙げられる。

【0037】上記経口糖尿病治療剤としては、例えばグリベンガラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなどが挙げられる。上記経口抗癌剤としては、例えばマリマスタットなどが挙げられる。上記アルカロイド系麻薬としては、例えばモルヒネ、コデイン、コカインなどが挙げられる。

【0038】上記ビタミン剤としては、例えばビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸などが挙げられる。上記頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなどが挙げられる。上記アンジオテンシン変換酵素阻害剤としては、例えば塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなどが挙げられる。

【0039】本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法に用いられる粉末原料とは、粉末として用いられるものであり、機械的エネルギーを与えることにより微粒子化することが可能なものをいう。

【0040】上記薬物粉末以外の粉末原料としては、例えば賦型剤、滑沢剤、コート剤、紫外線散乱剤等を挙げることができる。薬物含有複合粒子に要求される性質に応じた粉末原料を用いることにより、薬物含有複合粒子に必要な性質を付与することができる。

【0041】例えば、粉末原料として賦型剤を用いることにより、薬物含有複合粒子を製剤化する際の打錠特性等を向上させて、非常に良好な製品を得ることができる。また、滑沢剤やコート剤を用いることにより、例えば、薬物含有複合粒子中の薬物の苦みをマスキングしたり、薬物の溶解性を抑制したりすることができる。また、紫外線散乱剤を用いることにより、薬物含有複合粒子に紫外線防御機能を付与することができる。なお、薬物粉末以外の粉末原料は、薬物含有複合粒子に要求される性質に応じたものを用いればよく、1種類で用いられ

ても、数種類で用いられてもよい。

【0042】上記賦型剤としては、例えば、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、コムギでんぷん、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン等のデンプン類、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)等のポリマー類等が挙げられる。上記賦型剤として例示したものの中には、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよびポリメタクリル酸メチルが好ましい。

【0043】上記滑沢剤としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。

【0044】上記コート剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、乳糖、白糖、ヒドロキシプロピルメチル、炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、アラビアゴム、結晶セルロース、酸化鉄、カルボキシメチルエチルセルロース、ゼラチン等が挙げられる。

【0045】上記紫外線散乱剤としては、例えば、微粒子酸化チタン、微粒子酸化亜鉛等が挙げられる。

【0046】本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法の実施に用いられる粉体処理装置は、薬物粉末を含む粉体原料に対して強力な圧縮力と剪断力とを付与できるものであればよいが、 3×10^3 Pa以上 3×10^7 Pa以下の圧縮力と、 1×10^3 Pa以上 1×10^7 Pa以下の剪断力とを付与できるものが好ましい。粉体処理装置としては、例えば、強力な攪拌力を有する混合機、混練機、ボールミル等を用いることができる。

【0047】本発明の薬物含有複合粒子の製造に用いることができる粉体処理装置の一例を、図1および図2を参照しつつ以下に説明する。

【0048】上記粉体処理装置1は、図1に示すように、大略的に、略円筒形状の閉空間を形成するケーシング2、当該ケーシング2の内部に設けられた同じく有底略円筒形状の筒状回転体3、当該筒状回転体3の内周面に対して押圧力および剪断力を発生させて被処理物を処理すべく上記筒状回転体3の内部に配設したプレスヘッド4とからなる。上記筒状回転体3を回転させることで、当該筒状回転体3の内周面に形成した受け面5と上記プレスヘッド4とを相対回転させ、図2にも示すように、上記受け面5と上記プレスヘッド4との間に間隙として形成されている押圧部6に存在する被処理物7に押圧力および剪断力を付与して複合化処理を行うものである。

【0049】図1に示すように、上記ケーシング2の内部には、略円筒形状であって鉛直方向の回転軸心Xの回りに回転自在な筒状回転体3を備えている。当該筒状回

転体3は、回転軸部12と当該回転軸部12に接続した底部14、及び当該底部14に接続した円筒壁部15とにより構成されている。

【0050】本発明の実施に用いられる粉体処理装置1においては、上記押圧部6に対して被処理物7を積極的に循環させるための被処理物排除手段として、筒状回転体3の底部14付近における複数箇所に、筒状回転体3の円筒壁部15を貫通するスリット8が形成されている。このスリット8は、上記押圧部6に保持された被処理物7の一部を、筒状回転体3が駆動回転されている最中に処理空間9の外部に排除するものであり、後述するように、全ての被処理物7が上記押圧部6に対して順次循環供給されるのである。

【0051】粉体処理装置1を構成するケーシング2は、支持部材（図示せず）によって支持され、基台（図示せず）に載置固定されている。当該ケーシング2の内部には、被処理物7を処理するための密閉された処理空間9が形成される。当該ケーシング2は被処理物投入口10を有している。上記ケーシング2本体の底部周縁の一部には、処理が終了した被処理物7を取り出すための被処理物取出口11を設けている。上記説明した粉体処理装置1の構成により、被処理物7を連続処理することが可能となる。

【0052】上記回転軸部12は、軸受（図示せず）を介して回転自在に基台（図示せず）に取り付けられている。そして、この基台に取り付けられたモータおよび当該モータに連結された駆動ベルト（図示せず）によって、上記回転軸部12のプーリー（図示せず）に駆動力が伝達され、上記筒状回転体3が回転駆動される。筒状回転体3を回転駆動することで被処理物7には遠心力が作用し、被処理物7は筒状回転体3の受け面5に押し付けられることとなる。

【0053】上記筒状回転体3の底部14は、上記回転軸部12と筒状回転体3の円筒壁部15とを連結する機能、および、上記被処理物7を保持する保持手段としての機能を有する。即ち、当該底部14は、後述する円筒壁部15との関係において互いの面が折れ曲がった関係にあり、筒状回転体3が回転する際に、被処理物7が十分に処理されずに押圧部6から下方に逃げてしまうのを防止する。

【0054】上記円筒壁部15の内周面は、遠心力を受けて外向きに移動しようとする被処理物7の受け面5となる。即ち、被処理物7を上記押圧部6に留めておき、上記受け面5と上記プレスヘッド4との協働によって被処理物7に押圧力および剪断力を付与して粉体処理を行う。

【0055】この円筒壁部15の底部付近には、図1に示すようにスリット8が複数形成されている。このスリット8は、上記受け面5、つまりは上記円筒壁部15を貫通しており、円筒壁部15の回転軸心Xを挟んで対称

の位置に、例えば合計二箇所設けてある。上記スリット8は、上記押圧部6に保持された被処理物7の一部を押圧部6の外部に排出するためのものであり、被処理物7を排出する手段として機能する。スリット8は、例えば受け面5の下方側に保持された被処理物7ほど多く排出するように下方側の開口面積の比率が上方側に対して大きくなるように形成してある。

【0056】本実施の形態では、例えば、上記スリット8を断面が半円形状のとい状に形成する。被処理物7は、遠心力によって上記受け面5に押し付けられつつ、同時に重力の影響を受ける。このため、図1に示す円筒壁部15の場合、被処理物7は鉛直方向下方へ移動して上記受け面5と上記底部14との境界近傍に堆積しがちとなる。この部分に堆積する被処理物7は、筒状回転体3の回転負荷を増大させると共に、上記押圧部6への被処理物7の循環を阻害する。よって、当該部分に堆積した被処理物7をスリット8を介して積極的に排出することで上記不都合を解消し、粉体処理の効率を向上させるのである。

【0057】上記構成によれば、上記押圧部6に存在する被処理物7の殆どがスリット8を介して押圧部6の外に排出される。よって、被処理物7は一定時間のあいだ押圧部6に保持されて押圧力および剪断力を付加され粉体処理が確実に行われる。

【0058】上記筒状回転体3の内部には、上記受け面5に所定の間隔を有して配置するプレスヘッド4が設けられている。当該プレスヘッド4は、上記受け面5と協働して被処理物7に押圧力および剪断力を付与する。そのため、プレスヘッド4の水平断面形状は、図2に示すように、例えば半円形状に構成してある。本構成によって、当該プレスヘッド4と上記受け面5との間に侵入しようとする被処理物7を圧密し、粉体粒子の複合化や球状化処理に有利な効果が得られる。

【0059】また、プレスヘッド4の水平断面形状を半円形状とする場合には、その曲率を受け面5の曲率よりも大きくする。これにより、筒状回転体3の受け面5に固定された被処理物7は、筒状回転体3の回転により押圧部6を通過する際に、強力な圧縮力・剪断力を受ける。ここで、複数種類の混合物を被処理物7として用いると、強力な圧縮力、剪断力を受けることにより、粒子の複合化、粒子表面の改質、粒子形状のコントロール、粒子レベルの微細精密分散混合（粉体融合）等が生じることとなり粒子特性を制御することが可能となる。

【0060】また、上記プレスヘッド4はケーシング2と同様に固定した構成としてもよいし、何らかの駆動手段を用いて回転駆動し、上記受け面5に対して積極的に相対回転させる構成にしてもよい。即ち、プレスヘッド4の回転方向あるいは回転速度を適宜設定することで、当該プレスヘッド4と上記受け面5との相対回転速度をより細かく設定できて、被処理物7に応じた最適な処理

条件を設定することが可能となる。なお、上記プレスヘッド4の温度を制御する構成としてもよい、例えば図示は省略するが、プレスヘッド4の内部に熱媒体通路を確保しておけば、被処理物7の熱特性に応じて最適な処理条件を設定することが容易となる。

【0061】上記ケーシング2の外周下方部には循環用ブレード16が設けられている。当該循環用ブレード16は、筒状回転体3の周方向に沿って複数枚設けるが、その枚数は任意である。当該循環用ブレード16は、スリット8から筒状回転体3の外方に排出された被処理物7を再び上記押圧部6に循環させるためのものである。この循環用ブレード16は、上記被処理物7を円筒壁部15の外周面に沿って上昇させ、円筒壁部15の上端を超えて筒状回転体3の処理空間9に還流させ上記押圧部6に戻すように円滑かつ確実に搬送するために、上記ケーシング2の内面形状に適合させて形成してある。

【0062】上記説明した粉体処理装置1を用いて被処理物7を処理することにより、被処理物7が遠心力によって筒状回転体3の受け面5に押し付けられ、集合作用を受けて、受け面5において圧密状態の被処理物7層が生成する。その一方で、当該圧密された被処理物7の一部は、スリット8を介して筒状回転体3の外側に排出されるし、筒状回転体3の内部に存在する被処理物7は、上記プレスヘッド4によってある程度の攪拌作用を受ける。即ち、本実施の形態の装置によれば、被処理物7の複合化処理を速やかに進行させることができる。

【0063】上記説明したように、粉体処理装置1によれば、被処理物7はケーシング2の被処理物投入口10よりその処理空間9に投入され、筒状回転体3とプレスヘッド4とにより強力な圧縮力・剪断力を受けることにより複合化処理される。また、筒状回転体3の壁面にはスリット8が形成されているため、上記混合物は筒状回転体3のスリット8を通して筒状回転体3の処理空間9の外側に送られる。そして、この外側に送られた被処理物7は、図1に示す様に、循環用ブレード16により筒状回転体3の上部に搬送されて、再び筒状回転体3の内側に戻されて再度圧縮力・剪断力を受けることとなる。このように、被処理物7は、筒状回転体3とプレスヘッド4とにより繰り返し強力な圧縮力・剪断力を受けることにより、効果的に複合化処理がなされる。

【0064】粉体処理装置1は、上記ケーシング2の内部、即ち、上記処理空間9の雰囲気、被処理物7の種類等に応じて適宜変更することができるものであってもよい。例えば、不活性ガスや加熱ガス等の各種のガスを上記被処理物投入口10からケーシング2の内部に投入したり、加圧・真空ポンプ等を用いてケーシング2の内部を加減圧する構成としてもよい。この場合には、例えば、ケーシング2と筒状回転体3の回転軸部12との間に、図示しないシール部材を設けることにより、処理空間9の内部の雰囲気を確実に調整することができる。

【0065】上記ケーシング2の周囲には、主に上記処理空間9の温度を調節するためのジャケット13を設けている。当該ジャケット13へは、別に設けたタンク（図示せず）からの加熱媒体又は冷却媒体が必要に応じて循環供給される。これにより、上記ケーシング2の内部温度を調節することができる。例えば、被処理物7として、温度変化によって変質する虞のある薬物を処理する場合においては、ジャケット13に加熱媒体又は冷却媒体を循環供給することにより、処理中の被処理物7の温度を所望の温度として薬物の変質を防止することができる。

【0066】なお、粉体処理装置1を用いて実施する場合について説明したが、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法を実施する粉体処理装置は、これに限られない。例えば、粉体原料に対して強力な圧縮力と剪断力とを付与することが可能な、強力な攪拌力をもった混合機や攪拌機、ボールミル等によっても、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法を実施することができる。

【0067】つづいて、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造製法を実施する際の、その他の条件について以下に説明する。本実施の形態においては、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物が、被処理物として粉体処理装置により処理されることにより、複合化された薬物含有複合粒子が得られる。

【0068】上記薬物粉末を含む2種以上の粉末原料を粉体処理装置に投入する方法は、特に限定されず、例えば、2種以上の粉末原料が予め混合された状態で投入してもよく、あるいは、粉末原料を別々に投入して、粉末処理装置中で混合することとしてもよい。両者を別々に投入する場合の投入順序は特に限定されず、また2種以上の粉末原料を同時に投入しても良い。

【0069】なお、粉末原料を別々に投入する場合は、同種または異種の粉末原料を複数回に分けて投入して複合化することとしてもよい。粉末原料を複数回に分けて投入することにより、投入回数に応じた数の粉末原料の層が形成されることとなる。つまり、二種以上の粉末原料を複合化して得られた薬物含有複合粒子に、さらに粉末原料を添加して複合化することにより、薬物含有複合粒子の表面に、さらに粉末原料の層が形成されることとなる。このように、粉末原料を複数回に分けて投入することにより、表面に多層の粉末原料の層が形成された薬物含有複合粒子を得ることができる。

【0070】なお、複数回に分けて投入される粉末原料は、同種のものであっても異種のものであってもよい。同種の粉末原料を複数回に分けて投入することにより、同種の粉末原料による複数の層が形成されるため、被覆される粉末原料の表面を被覆する粉末原料により確実に覆うことができる。また、異種の粉末原料を、その種類ごとに複数回に分けて投入することにより、被覆される粉末原料の表面に、異なる種類の粉末原料の層が複数形成

された薬物含有複合粒子を得ることができる。このため、複数の種類の薬物粉末の層が形成された薬物含有複合粒子を得ることができる。例えば、被覆される粉末原料と、腸で溶解して機能を発揮する薬物粉末とを複合化して得られた薬物含有複合粒子に、さらに、胃で溶解して機能を発揮する薬物粉末を複合化することにより、複数の種類の薬物粉末の層が形成され、人体内に摂取後、経時的に異種の機能を順次発現する薬物含有複合粒子が得られることとなる。このように、複数の性質を、薬物含有複合粒子に付与することが可能となる。

【0071】複合化の際の温度は、粉体原料が変質しない温度範囲であれば、特に限定されない。また、熱により変質する性質の粉体原料を用いる場合には、複合化の際の温度上昇によって粉体原料が変質することを防止するために、粉体原料あるいは粉体処理装置を冷却しながら複合化することとする。これにより、複合化の際に粉体原料が変質することを防止することができる。

【0072】複合化のために、圧縮力および剪断力を加える時間は、粉体処理装置の大きさ、複合化される粉末原料の種類、量等に応じて適宜決定されればよく、特に限定されないが、例えば、処理時間を5〜20分とすることができる。また、上記処理の終点は、処理時間を変えたテストによって製品特性（処理時間を変えて得られた薬物含有複合粒子の特性）を評価することにより判断される。

【0073】また、本実施の形態の薬物含有複合粒子の製造方法は、バインダーを用いない方法であるため、粉体処理装置内部をこれに適した温度にするための温度調整が不要であり、またバインダーを乾燥させる必要もない。このため、従来のバインダーを用いた複合化方法よりも、短時間で薬物含有複合粒子を得ることができる。

【0074】薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えるために、粉体処理装置の回転速度は、粉体処理装置の大きさ、粉末原料の種類、量等に応じて適宜決定されればよいが、50rpm (revolutions per minute) 以上5000rpm以下であることが好ましく、100rpm以上3000rpm以下であることがより好ましい。

【0075】本実施の製造方法により得られる薬物含有複合粒子は、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料が複合化されたものである。この薬物含有複合粒子としては、例えば、核となる粉末原料（以下、母粒子と記す）と、該核となる粉末原料の表面を覆う層を形成する粉末原料（以下、子粒子と記す）とが複合化したものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は母粒子の表面が子粒子により覆われているため、母粒子の表面を改質することができる。

【0076】なお、母粒子の表面を子粒子により覆うためには、母粒子の形状は球状であることが好ましく、また母粒子の粒径と子粒子の粒径との差が大きいものが好

ましく用いられる。また、母粒子の粒径は、子粒子の粒径の10倍以上であることが好ましく、100倍以内であることが好ましい。

【0077】例えば、母粒子としての賦型剤と子粒子としての薬物粉末とを複合化すること、この賦型剤と薬物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子を母粒子として、さらに他の子粒子と複合化することにより、薬物粉末の溶解性を向上させたり、薬物含有複合粒子の流動性を制御したり、薬物含有複合粒子にDDS (Drug Delivery System) に適した特性を付与したりすることができる。

【0078】上記DDSに適した特性が付与された薬物含有複合粒子としては、具体的には、粒径75 μ m程度のデンプンを母粒子とし、消炎剤の薬物粉末を子粒子として複合化したものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は、吸入されると喉の粘膜に付着し、消炎剤が粘膜から吸収されることとなる。ここで、液体よりも微粒子のほうが粘膜となじみやすいため、上記薬物含有複合粒子を吸入させて粘膜に付着させることにより、粘膜に消炎剤の薬物粉末を長時間留まらせることができる。このため、消炎剤を効率良く粘膜に届け、長時間にわたって薬効を発揮させることが可能となる。なお、母粒子としてデンプンを用いているため、薬物含有複合粒子が粘膜に付着せずに、そのまま体内に入っても安全である。

【0079】なお、薬物含有複合粒子の粒径を1 μ m〜5 μ mにすると、該薬物含有複合粒子を肺に届けることができる。

【0080】また、子粒子として複数の薬物粉末が用いられた薬物含有複合粒子としては、具体的には、母粒子側から順に、腸で溶解して作用する薬物粉末の層と、胃で溶解して作用する薬物粉末の層が形成されたものが挙げられる。この薬物含有複合粒子は、胃と腸のそれぞれにおいて、適切な薬物を効果的に働かせることができる。

【0081】また、薬物含有複合粒子は、その表面をさらに滑沢剤およびコート剤（保護剤）の少なくとも一方により覆うこととしてもよい。これにより、上記薬物粉末の苦みをマスキングしたり、溶解性を抑制したりすることができる。

【0082】上記説明したように、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料を、上記のように複合化することにより、薬物の苦みのマスキング、薬物のハンドリング性、打錠特性、溶解性、DDS特性などが調整された薬物含有複合粒子を得ることができる。

【0083】

【実施例】〔実施例1〕本発明の一実施例について図3に基づき以下に説明する。本実施例においては、平均粒径290 μ mの微結晶セルロース40g、および平均粒径27 μ mのイブプロフェン（薬物粉末）16gを粉末原料として、粉体処理装置による複合化処理を行って薬

物含有複合粒子を調製した。なお、イブプロフェンは解熱鎮痛剤である。

【0084】上記薬物含有複合粒子の調製は、処理温度を26℃、筒状回転体3の回転数を1300rpmとして、処理時間の合計を20分間とした。本実施例では、イブプロフェン4gを投入して複合化処理を5分間行う操作を4回繰り返すことにより、合計20分間の複合化処理を行った。すなわち、微結晶セルロース40gに、イブプロフェンを4gずつ4回に分けて投入し、イブプロフェンを投入する毎に5分間の複合化処理を行い、合計20分間の複合化処理により、薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においては、粉体処理装置として、図1に基づいて説明したような構造のメカノフュージョン（登録商標、ホソカワミクロン株式会社製）システムを用いた。

【0085】図3(a)は複合化前の微結晶セルロースの電子顕微鏡写真(150倍)を示し、同図(b)は複合化前のイブプロフェンの電子顕微鏡写真(2500倍)を示し、同図(c)は微結晶セルロースとイブプロフェンを複合化して得られた薬物含有複合粒子の電子顕微鏡写真(150倍)を示し、同図(d)は該薬物含有複合粒子の断面の電子顕微鏡写真(150倍)を示す。なお、上記した電子顕微鏡写真の倍率は撮影時の倍率を示すものである。また、以下の実施例においても電子顕微鏡写真の倍率を説明する場合は、本実施例と同様に撮影時の倍率を用いることとする。

【0086】同図(c)および同図(d)に示すように、上記微結晶セルロースと上記イブプロフェンを複合化することにより、微結晶セルロースの表面全体がイブプロフェンにより覆われた薬物含有複合粒子が得られることが分かる。

【0087】〔実施例2〕本発明の他の実施例について、図4に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径35μmのジャガイモデンプン40gおよび平均粒径3μmのエテンザミド（薬物粉末）16gを用いたこと、処理温度を29℃としたこと、および筒状回転体3の回転数を2950rpmとしたこと以外は、実施例1と同様にして薬物含有複合粒子を調製した。本実施例においても、実施例1と同様に、エテンザミドの投入は4gずつ4回に分けて行った。なお、エテンザミドは消炎剤である。

【0088】図4(a)は複合化前のジャガイモデンプンの電子顕微鏡写真(1000倍)を示し、同図(b)は複合化前のエテンザミドの電子顕微鏡写真(2500倍)を示し、同図(c)はジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化して得られた薬物含有複合粒子の電子顕微鏡写真(1500倍)を示す。

【0089】同図(c)に示すように、ジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化処理することにより、ジャガイモデンプンの表面全体がエテンザミドにより覆わ

れた薬物含有複合粒子が得られることが分かる。

【0090】〔実施例3〕本発明の他の実施例について図5～図7に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径20μmのトウモロコシデンプン35g、および平均粒径3μmのエテンザミドと平均粒径0.015μmの微粒子酸化チタンとを1:1の重量比で混合した混合物14gを用いたこと、処理温度を29℃としたこと、筒状回転体3の回転数を3500rpmとしたこと以外は実施例1と同様にして薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においても、実施例1と同様に上記混合物の投入は3.5gずつ4回に分けて行った。また、上記エテンザミドと微粒子酸化チタンとを混合した混合物は、薬物粉末を複数回に分けて投入した場合の膜の構造を調べることを目的として用いた。

【0091】図5(a)は複合化前のトウモロコシデンプンの電子顕微鏡写真(2500倍)を示し、同図(b)は複合化前のエテンザミドの電子顕微鏡写真(2500倍)を示し、同図(c)はトウモロコシデンプンと、エテンザミドおよび微粒子酸化チタンの混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の電子顕微鏡写真(2500倍)を示す。

【0092】同図(c)に示すように、複合化によって、トウモロコシデンプンの表面全体が上記混合物により覆われている薬物含有複合粒子が形成されることが分かる。

【0093】また、同図(a)と同図(c)との比較により、複合化の処理により、トウモロコシデンプンは、その突起部がとれて球に近い形状になっていることが分かる。すなわち、複合化により、トウモロコシデンプンは、その表面に上記混合物の層が形成されるとともに球形化されていることが分かる。

【0094】図6は、トウモロコシデンプンと上記混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の断面の電子顕微鏡写真(2000倍)を示す。また、図7は図6に示した薬物含有複合粒子の表面付近の断面の電子顕微鏡写真(30000倍)を示す。図6および図7には、トウモロコシデンプンの表面には、上記混合物の投入回数に対応する4つの層が形成されていることが示されている。すなわち、複合化の際に粉末原料を複数回に分けて投入することにより、投入回数に応じた数の層が形成される。したがって、異なる種類の粉末原料を順に投入することにより、種類の異なる複数の粉末原料の層を形成できることが分かる。

【0095】〔実施例4〕本発明の他の実施例について図8および図9に基づき以下に説明する。粉末原料として、平均粒径10μmのポリメタクリル酸メチル(PMA)30gおよび平均粒径3μmのエテンザミド（薬物粉末）6gと平均粒径0.015μmの微粒子酸化チタン6gとの混合物を用いて、処理温度33℃において、筒状回転体3の回転数を4800rpmとし、上記

10

20

30

40

50

混合物を1度に投入し、処理時間を20分間として複合化を行った。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを用いた。

【0096】図8(a)は複合化前のポリメタクリル酸メチルの電子顕微鏡写真(3000倍)を示し、同図(b)は複合化前のエテンザミドの電子顕微鏡写真(2500倍)を示し、同図(c)はポリメタクリル酸メチルと、エテンザミドおよび微粒子酸化チタンの混合物とを複合化して得られた薬物含有複合粒子の電子顕微鏡写真(3000倍)を示す。

【0097】同図(c)に示すように、上記した複合化処理によって、ポリメタクリル酸メチルの表面全体が上記混合物の層により覆われている薬物含有複合粒子が形成されている。

【0098】図9は本実施例の薬物含有複合粒子を切断した切断面の電子顕微鏡写真(5000倍)を示す。同図に示すように、ポリメタクリル酸メチルの表面には、上記エテンザミドと微粒子酸化チタンの混合物の均一な厚さの層が形成されていることが分かる。

【0099】〔実施例5〕本発明の他の実施例について図10～図14に基づき以下に説明する。薬物粉末を含む2種以上の粉末原料を複合化して得られた薬物含有複合粒子が薬剤として機能を発揮するためには、複合化によって薬物に化学的な変化が生じないこと、すなわち複合化処理により薬物に変質しないことが必要である。そこで、複合化前および複合化後において、薬物の紫外線吸収スペクトル(UVスペクトル)、X線回折および融点を測定し、複合化が薬剤に与える影響を調べた。

【0100】粉末原料として、平均粒子径が290 μ mの微結晶セルロース40gと、平均粒子径が27 μ mのイブプロフェン(薬物粉末)16gとを用いて、筒状回転体3の回転数を1300rpmとして、複合化処理を20分間行い薬物含有複合粒子を調製した。なお、本実施例においては、複合化の際の処理温度を26 $^{\circ}$ C、66 $^{\circ}$ C、および84 $^{\circ}$ Cとして、処理温度の異なる3種類の薬物含有複合粒子を調製した。なお、粉体処理装置としては、実施例1と同じものを用いた。

【0101】上記のようにして調製された薬物含有複合粒子からメタノール抽出されたイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルを測定し、複合化前のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルと比較した結果を図10に示す。図10はメタノール抽出液の懸濁による影響を除外するために、メタノール抽出液を濾過した後に測定をした結果を示す。複合化後のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルは、処理温度に関わらず複合化処理前のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルと同じであることが図10に示されている。すなわち、複合化処理後においても、イブプロフェンは処理前と同じ構造を有していること、つまり複合化処理によってイブプロフェンが化学的に変化していないことが分かる。

【0102】また、複合化が微結晶セルロースおよびイブプロフェンの結晶性に対して与える影響を調べた結果を図11および図12に示す。図11は複合化前の微結晶セルロースおよびイブプロフェンのX線回折の測定結果を示し、図12は両者を単純混合したもののX線回折の測定結果、および複合化して得られた薬物含有複合粒子のX線回折の測定結果を示す。

【0103】図12に示すように、薬物含有複合粒子のX線回折の測定結果は、微結晶セルロースとイブプロフェンとを単純混合したもののX線回折の測定結果と同じであり、同図中にCで示した微結晶セルロースの結晶性に起因するピーク、およびIで示したイブプロフェンの結晶性に起因するピークが出現する角度はいずれも同じである。これにより、複合化によって、微結晶性セルロースおよびイブプロフェンの結晶性は変化しないことが分かる。なお、上記単純混合とは、微結晶性セルロースとイブプロフェンとを室温で手混合する処理をいう。

【0104】また、図13の示差熱分析の結果より、イブプロフェンの融点は、単純混合したもの、処理温度26 $^{\circ}$ Cで複合化したもの、処理温度66 $^{\circ}$ Cで複合化したもののいずれも融点が変わっていないことが示されている。このことから、複合化によってイブプロフェンは変化しないことが分かる。

【0105】図14に複合化がイブプロフェンの溶出率に与える影響を測定した結果を示す。溶出率の測定は、処理温度26 $^{\circ}$ Cで複合化を行った薬物含有複合粒子と、単純混合したものと、複合化していないものについて行った。ここで、溶出率は水中のイブプロフェンのうち水に溶解しているものの割合を示す。

【0106】同図に示すように、複合化処理して得られた薬物含有複合粒子は、試験開始直後からイブプロフェンの溶出率が高く、溶出時間1000秒以降にはほぼ100%に達しており、単純混合したものおよびイブプロフェンのみものの溶出率と比較して非常に大きい。これは、薬物含有複合粒子を構成するイブプロフェンは、複合化の際に強力な圧縮力、剪断力を受けてその粒径が非常に小さくなることにより、水との接触面積が大きくなるためと考えられる。なお、微結晶セルロースとイブプロフェンとを単純混合することによっても分散性の向上によりイブプロフェンの溶出率が向上するが、同図に示すように、その程度は限られていることが分かる。

【0107】〔実施例6〕本発明の他の実施例について図15～図17に基づき以下に説明する。複合化前と複合化後におけるフーリエ変換赤外線吸収スペクトル(FT-IRスペクトル)の測定を行って、複合化処理が薬物粉末に与える影響を調べた。本実施例においては、粉末原料並びに、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを同条件で用いた。

【0108】上記複合化処理により得られた薬物含有複合粒子、微結晶セルロースおよびイブプロフェンについ

て、FT-IRスペクトルを測定した結果を、図15～図17に示す。これらにより、図15に示された薬物含有複合粒子のFT-IRスペクトルのピークは、全て図16または図17のFT-IRスペクトル中に存在するものであることが分かる。

【0109】すなわち、薬物含有複合粒子のFT-IRスペクトルは、該薬物含有複合粒子を構成する微結晶セルロースのFT-IRスペクトルとイブプロフェンのFT-IRスペクトルとを足し合わせたものとなっている。したがって、微結晶セルロースおよびイブプロフェンは複合化処理によって化学的に変化しておらず、これら以外の新しい物質ができていないことが分かる。このように、複合化処理によって薬物は変質しないことが、FT-IRスペクトルの測定結果からも確認された。

【0110】〔実施例7〕粉末原料として、平均粒径290 μ mの微結晶性セルロース40gと平均粒径50 μ mのアセトアミノフェノン（薬物粉末）16gとを用いた以外は、実施例1と同様にして、薬物含有複合粒子を調製した。アセトアミノフェノンは、実施例1と同様に、4gずつ4回に分けて投入した。なお、アセトアミノフェノンは解熱鎮痛剤である。

【0111】アセトアミノフェノンの最初の4gを投入した段階の薬物含有複合粒子の電子顕微鏡写真を撮影した結果、微結晶性セルロースの表面全体がアセトアミノフェノンにより覆われている薬物含有複合粒子が形成されていることが認められた。なお、アセトアミノフェノンを16g投入した段階において、微結晶性セルロースとアセトアミノフェノンとが複合化していることは、その外観の目視により確認した。

【0112】〔実施例8〕粉末原料として、平均粒径3 μ mのエテンザミド（薬剤粉末）12gと平均粒径0.015 μ mの微粒子酸化チタン5.14gとを用いて、処理温度を13.8℃、筒状回転体3の回転数を5000rpm、処理時間を10分間として複合化を行い、薬物含有複合粒子を調製した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを用いた。このようにして、エテンザミドと微粒子酸化チタンとを複合化することができた。

【0113】〔実施例9〕粉末原料として、平均粒径5 μ mの乳糖20gと平均粒径3 μ mのイブプロフェン（薬剤粉末）8gとを用いて、処理温度を20℃、筒状回転体3の回転数を4700rpm、処理時間を20分間として薬物含有複合粒子を調製した。イブプロフェンは、実施例1と同様、2gずつ4回に分けて投入した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを用いた。このようにして、乳糖とイブプロフェンとを複合化することができた。

【0114】〔実施例10〕粉末原料として、平均粒径3 μ mのイブプロフェン（薬剤粉末）12gと平均粒径0.015 μ mの微粒子酸化チタン5.1gとを用い

て、処理温度を20℃、筒状回転体3の回転数を5600rpm、処理時間を10分間として複合化を行い、薬物含有複合粒子を調製した。なお、複合化に用いる処理装置としては実施例1と同じものを用いた。このようにして、イブプロフェンと微粒子酸化チタンとを複合化することができた。

【0115】

【発明の効果】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、以上のように、薬物粉末を含む2種以上の粉末原料よりなる混合物に圧縮力および剪断力を加えて複合化するものである。

【0116】それゆえ、バインダーを用いることなく薬物粉末を他の粉末原料と複合化することができる。これにより、薬物粉体の安定性を低下させることなく、短時間で薬物含有複合粒子を製造することができるという効果を奏する。

【0117】また、上記混合物は賦型剤粉末を含むものであってもよい。これにより、上記薬物粉末と賦型剤粉末とを複合化することにより、例えば、製剤化する際の取り扱い性が良好な薬物含有複合粒子を製造できるという効果を奏する。

【0118】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記賦型剤粉末は、セルロース類とデンプン類とからなる群より選ばれるものであることが好ましい。

【0119】本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記賦型剤粉末の平均粒径が、上記薬物粉末の平均粒径の1倍以上10000倍以下であることが好ましい。

【0120】また、上記賦型剤粉末の平均粒径が、1 μ m以上5000 μ m以下であることが好ましく、上記薬物粉末の平均粒径が、0.01 μ m以上500 μ m以下であることが好ましく、上記薬物含有複合粒子中の上記薬物粉末の含有率が、0.01重量%以上90重量%以下であることが好ましい。

【0121】これにより、上記賦型剤粉末と上記薬物粉末との複合化をより確実に行うことができる。

【0122】また、本発明の薬物含有複合粒子の製造方法は、上記薬物粉末が、解熱鎮痛剤または消炎剤であってもよい。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明を実施するために用いられる粉体処理装置の一構成例を示す断面図である。

【図2】図1に示す粉体処理装置により被処理物に圧縮力および剪断力を与える際の動作を説明する断面図である。

【図3】(a)は複合化前の微結晶セルロースの図面代用電子顕微鏡写真（150倍）であり、(b)は複合化前のイブプロフェンの図面代用電子顕微鏡写真（2500倍）であり、(c)は微結晶セルロースとイブプロフェンとを複合化して得られた実施例1の薬物含有複合粒子の図面代用電子顕微鏡写真（150倍）であり、

(d)は(c)の薬物含有複合粒子の断面の図面代用電子顕微鏡写真(150倍)である。

【図4】(a)は複合化前のジャガイモデンプンの図面代用電子顕微鏡写真(1000倍)であり、(b)は複合化前のエテンザミドの図面代用電子顕微鏡写真(2500倍)であり、(c)はジャガイモデンプンとエテンザミドとを複合化して得られた実施例2の薬物含有複合粒子の図面代用電子顕微鏡写真(1500倍)である。

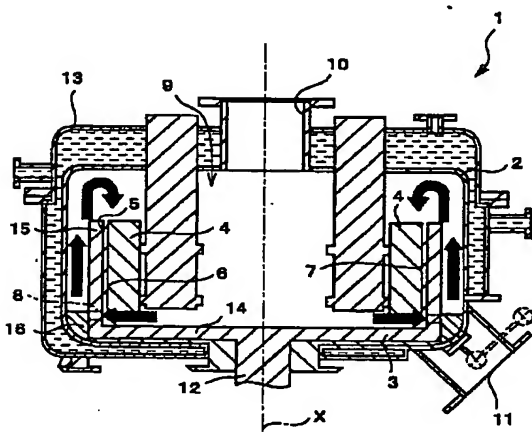
【図5】(a)は複合化前のトウモロコシデンプンの図面代用電子顕微鏡写真(2500倍)であり、(b)は複合化前のエテンザミドの図面代用電子顕微鏡写真(2500倍)であり、(c)はトウモロコシデンプンと、エテンザミドおよび微粒子酸化チタンの混合物とを複合化して得られた実施例3の薬物含有複合粒子の図面代用電子顕微鏡写真(2500倍)である。

【図6】図5(c)の薬物含有複合粒子の断面の図面代用電子顕微鏡写真(2000倍)である。

【図7】図5(c)の薬物含有複合粒子の表面部分の断面の図面代用電子顕微鏡写真(30000倍)である。

【図8】(a)は複合化前のポリメタクリル酸メチルの図面代用電子顕微鏡写真(3000倍)であり、(b)は複合化前のエテンザミドの図面代用電子顕微鏡写真(2500倍)であり、(c)はポリメタクリル酸メチルと、エテンザミドおよび微粒子酸化チタンの混合物と*

【図1】



*を複合化して得られた実施例4の薬物含有複合粒子の図面代用電子顕微鏡写真(3000倍)である。

【図9】図8(c)の薬物含有複合粒子の断面の図面代用電子顕微鏡写真(5000倍)である。

【図10】実施例5のメタノール抽出液を濾過した後のイブプロフェンの紫外線吸収スペクトルを示す説明図である。

【図11】複合化前の微結晶セルロースおよびイブプロフェンのX線回折の測定結果を示す説明図である。

【図12】微結晶セルロースおよびイブプロフェンを単純混合したもの、および複合化して得られた実施例5の薬物含有複合粒子のX線回折の測定結果を示す説明図である。

【図13】示差熱分析によりイブプロフェンの融点を評価した結果を示す説明図である。

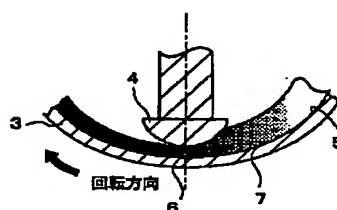
【図14】水中におけるイブプロフェンの溶出率を測定した結果を示す説明図である。

【図15】微結晶セルロースとエテンザミドとが複合化された実施例6の薬物含有複合粒子のFT-IRスペクトルを示す図である。

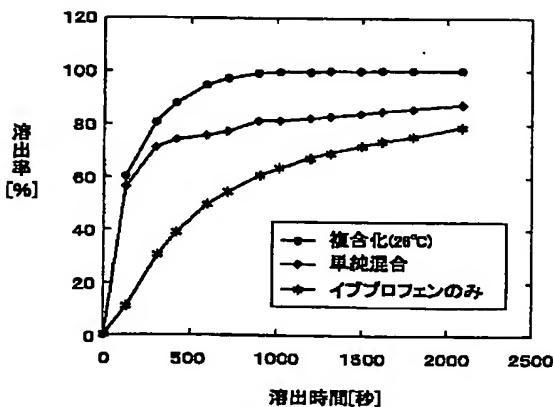
【図16】微結晶セルロースのFT-IRスペクトルを示す説明図である。

【図17】エテンザミドのFT-IRスペクトルを示す説明図である。

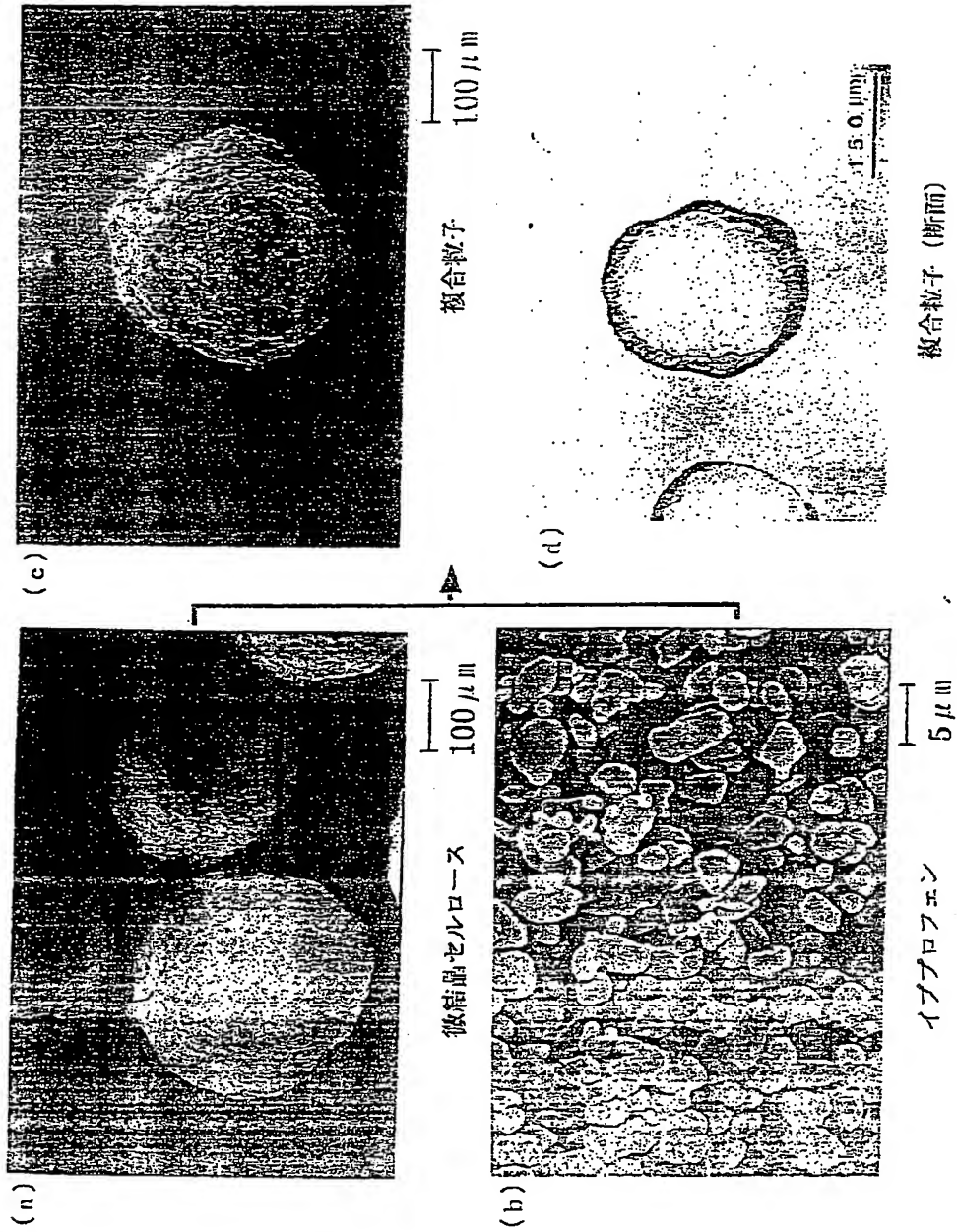
【図2】



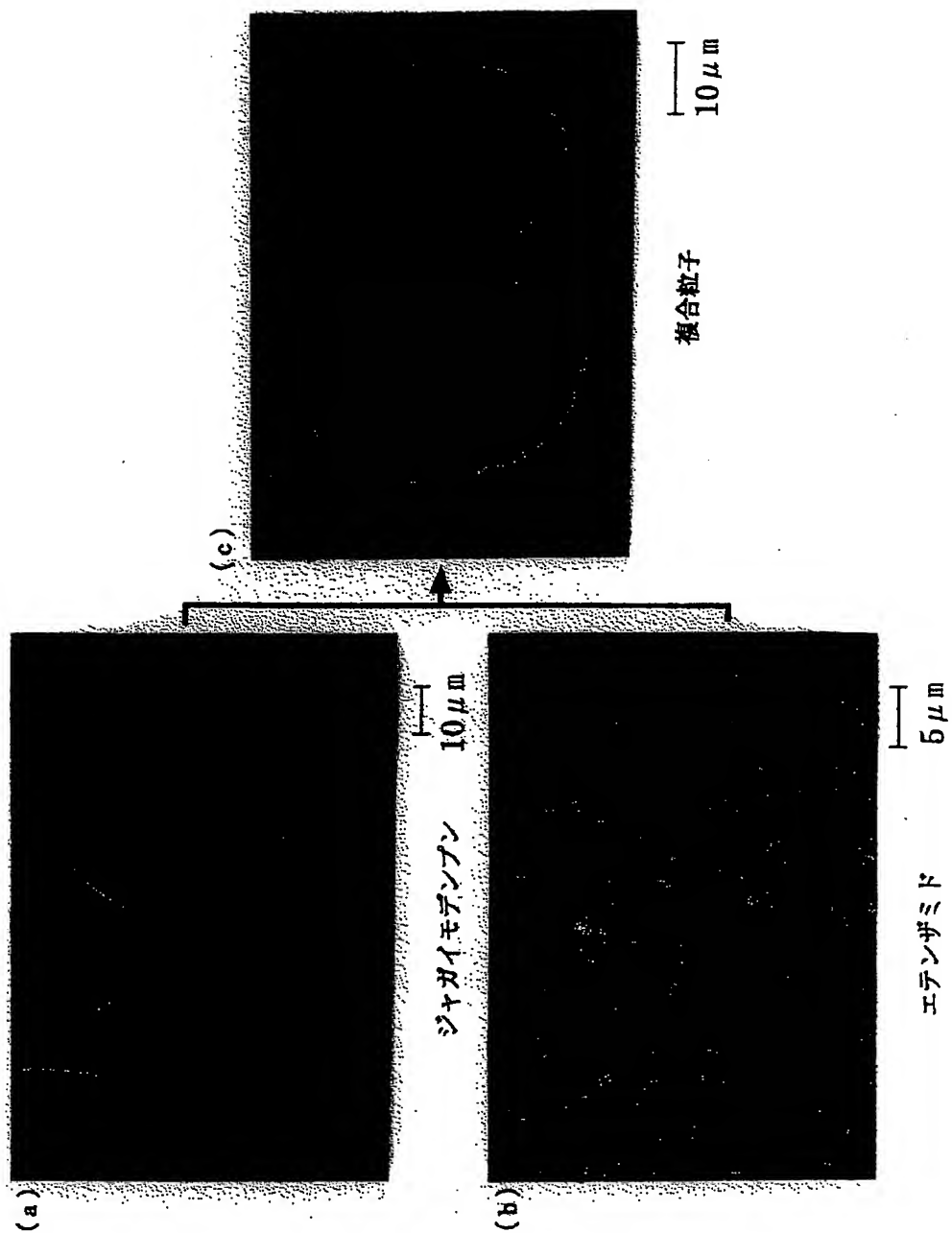
【図14】



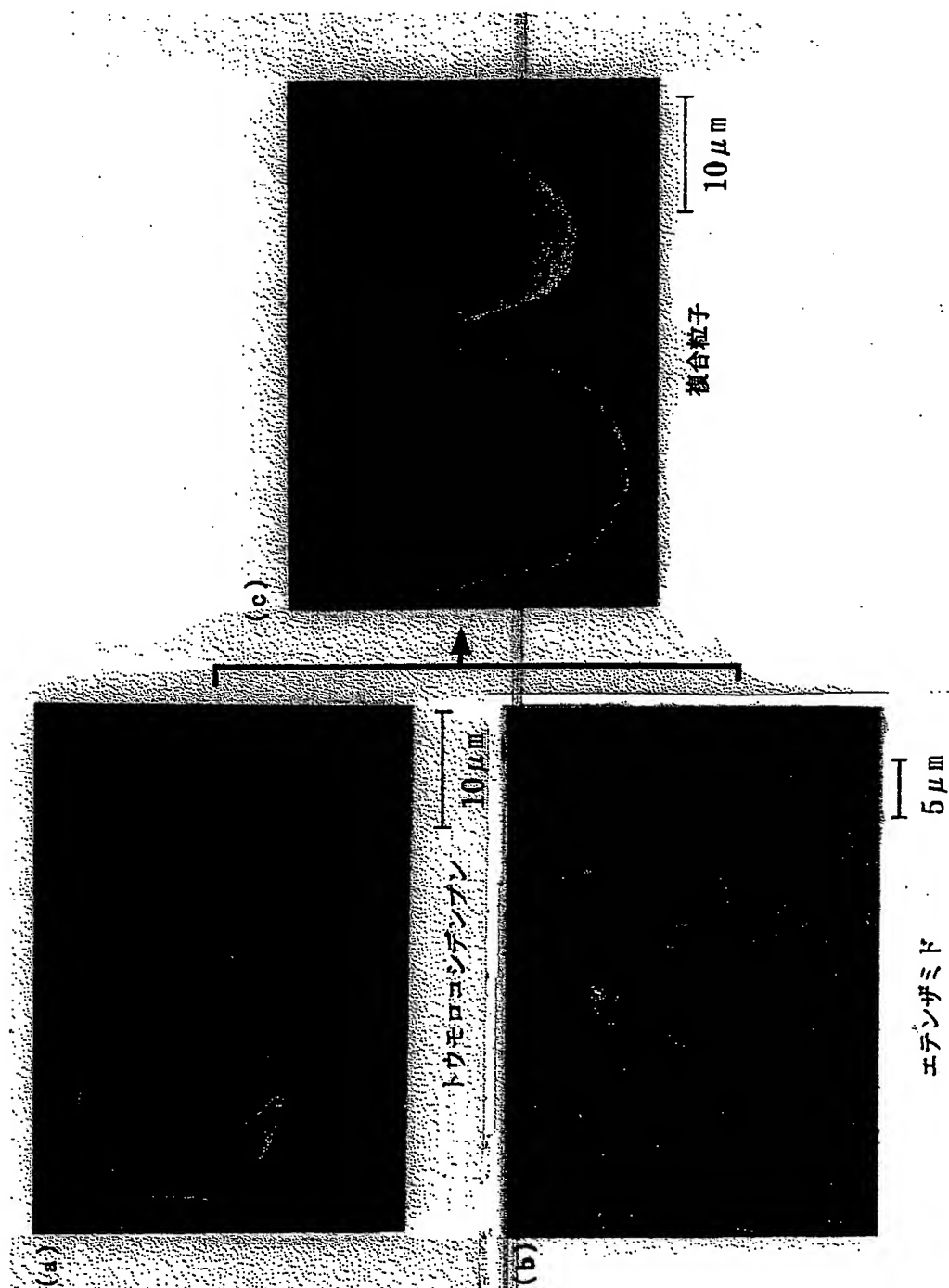
【図3】



【図4】



【図5】

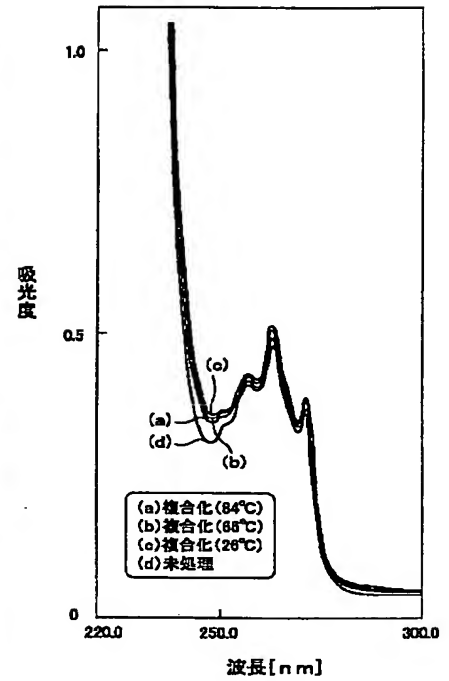


【図6】

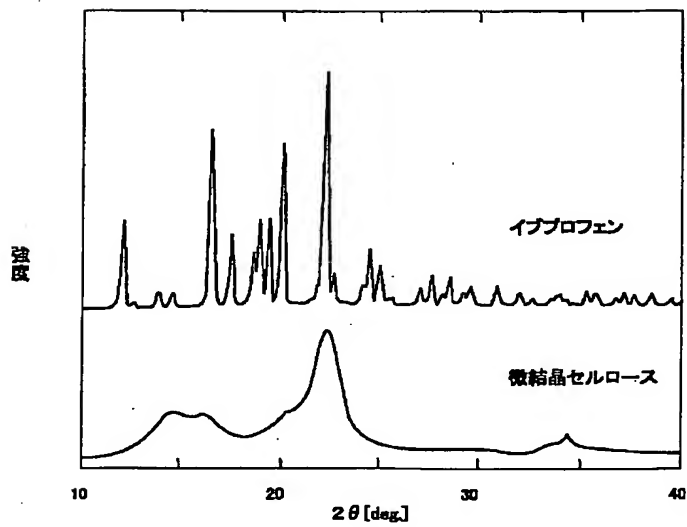


トウモロコシデンブ+ (エテンザミド+TiO₂)
2000倍 2 μm

【図10】



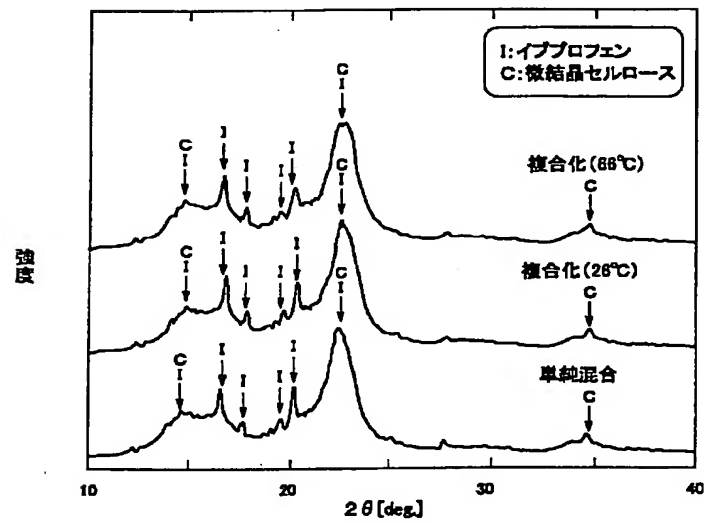
【図11】



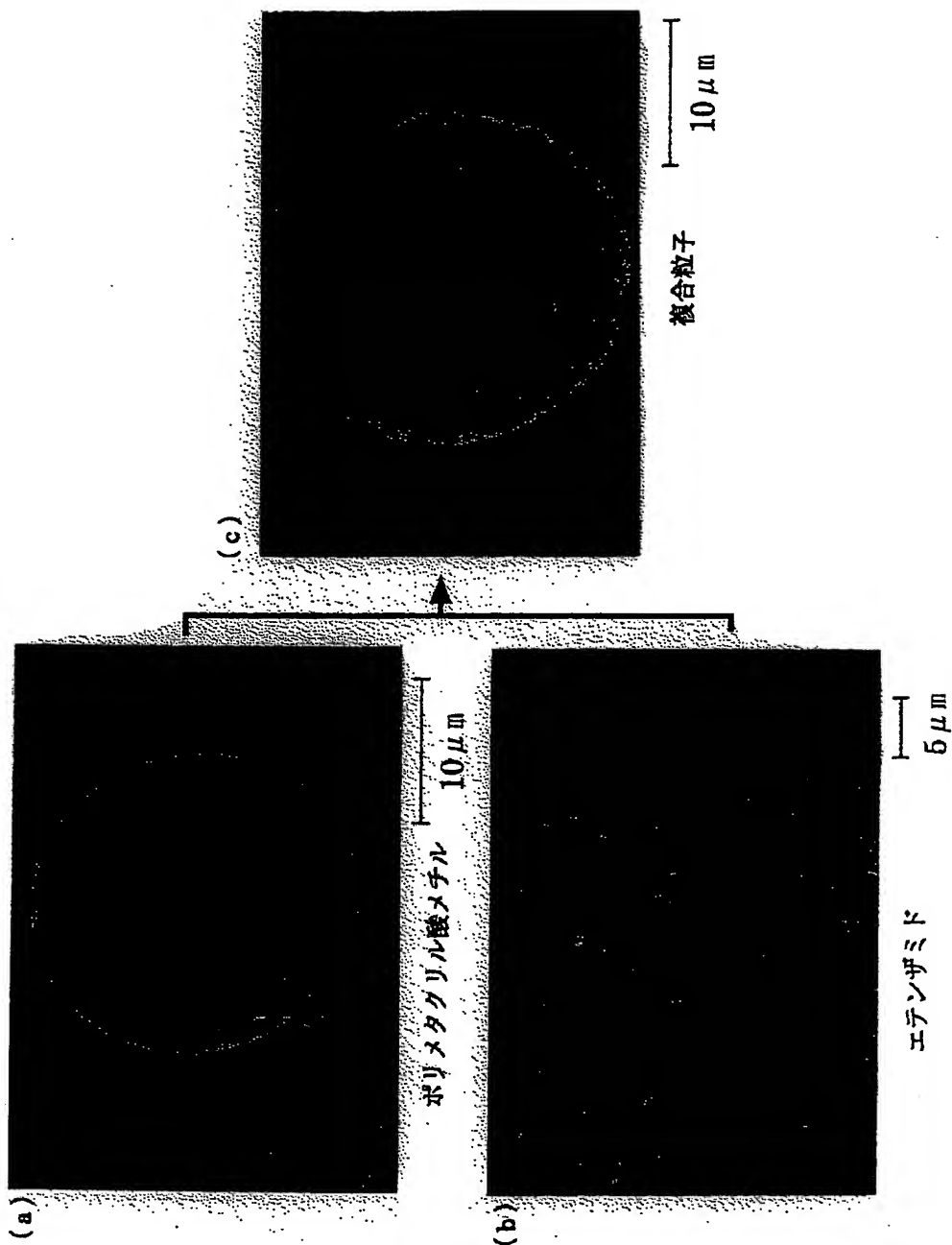
【図7】



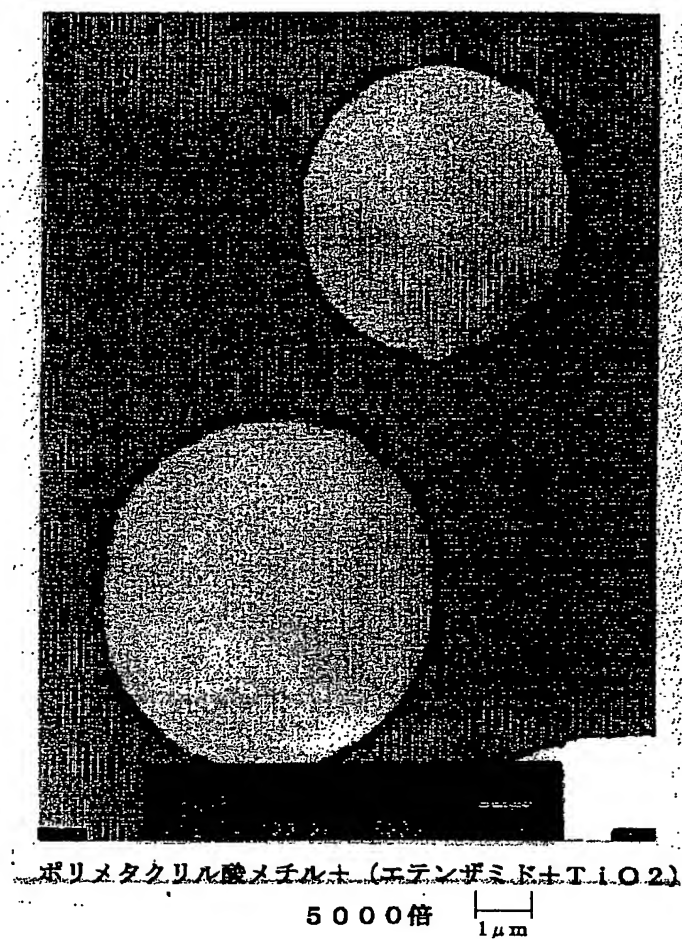
【図12】



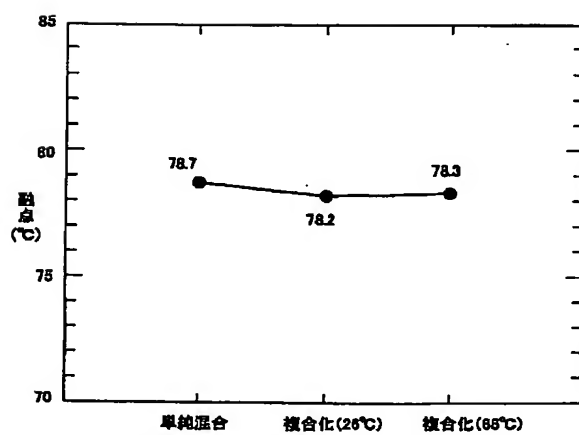
【図8】



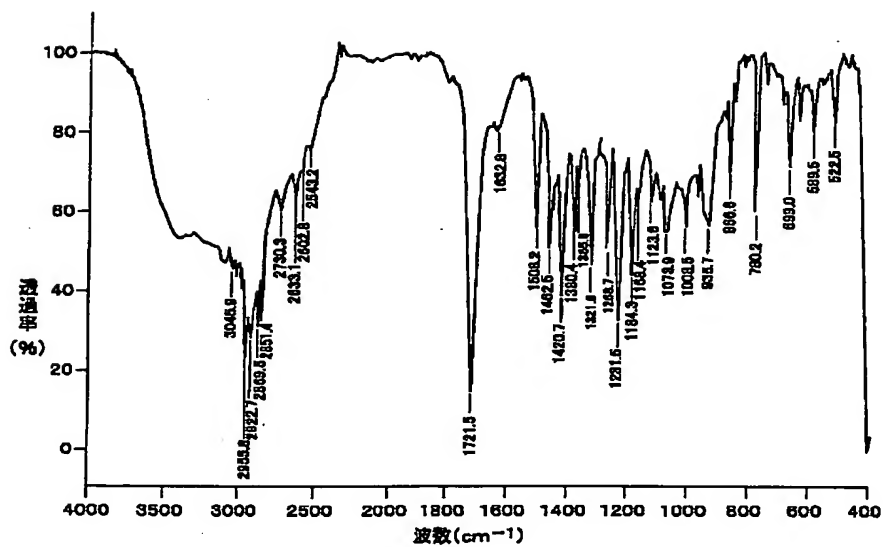
【図9】



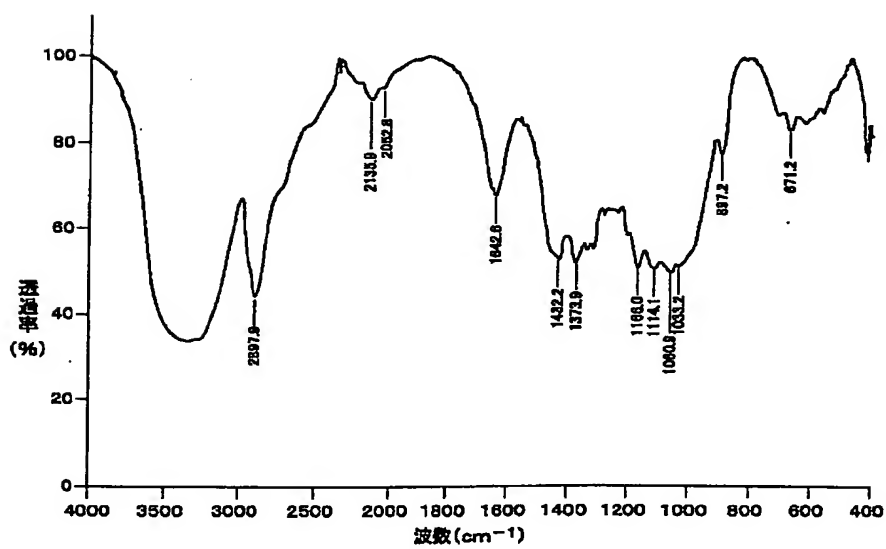
【図13】



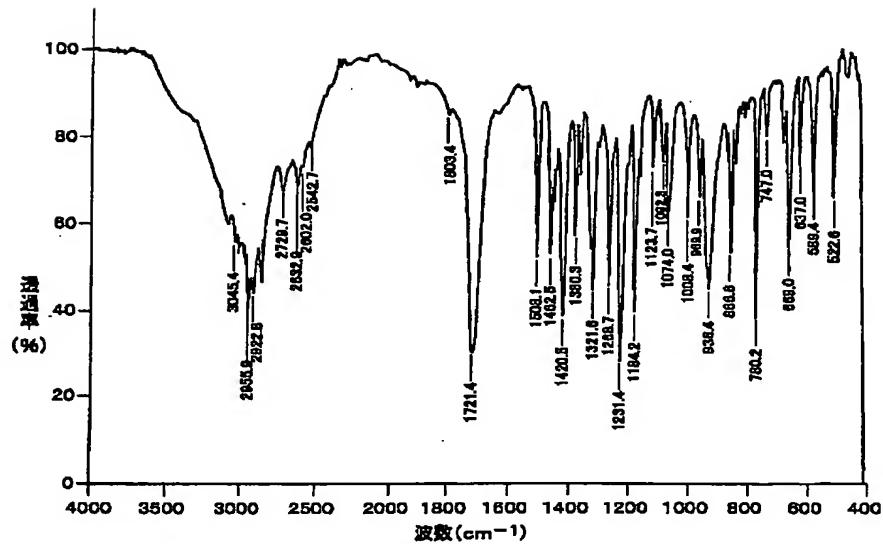
【図15】



【図16】



【図17】



フロントページの続き

(72)発明者 横山 豊和

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

(72)発明者 近藤 光

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

(72)発明者 吉富 恒弘

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

(72)発明者 辻本 広行

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

(72)発明者 井上 義之

大阪府枚方市招提田近1-9 ホソカワミ
クロン株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA31 CC04 EE31 EE38 FF05
GG12

4C206 AA01 AA02 DA24 MA02 MA05
MA61 NA03 ZB11